



ГЛАУКОМИ

българско научно медицинско списание

ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО (БГД)

www.bgsbg.net

Курс „Зрителни пътища“ – част 3

Course „Visual Pathways” – part 3

**Съвременни разбирания за
патогенезата на първична
откритоъгълна глаукома**

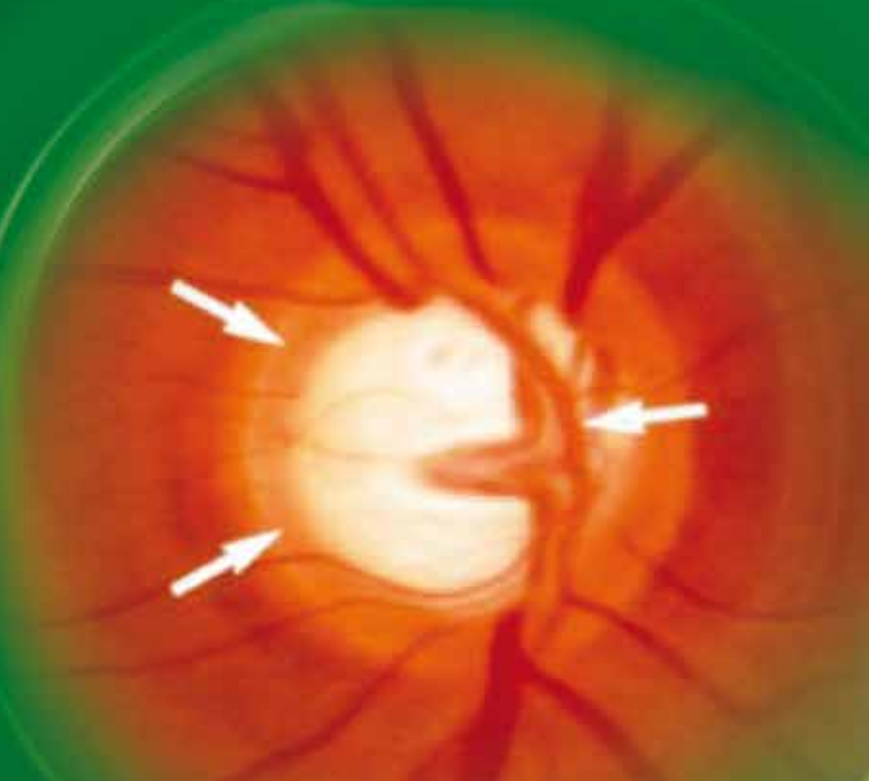
Current understanding of the pathogenesis
of Primary Open Angle Glaucoma

**Дали структурните и функционални
находки при глаукома са винаги в
правопропорционална зависимост?**

Are structural and functional findings in
glaucoma always in a directly proportional
relation?

**Класификация на първичната
откритоъгълна глаукома според
фамилната анамнеза и фамилното
натрупване**

Classification of primary open-angle
glaucoma according to family history and
familial aggregation



THE GLAUCOMAS

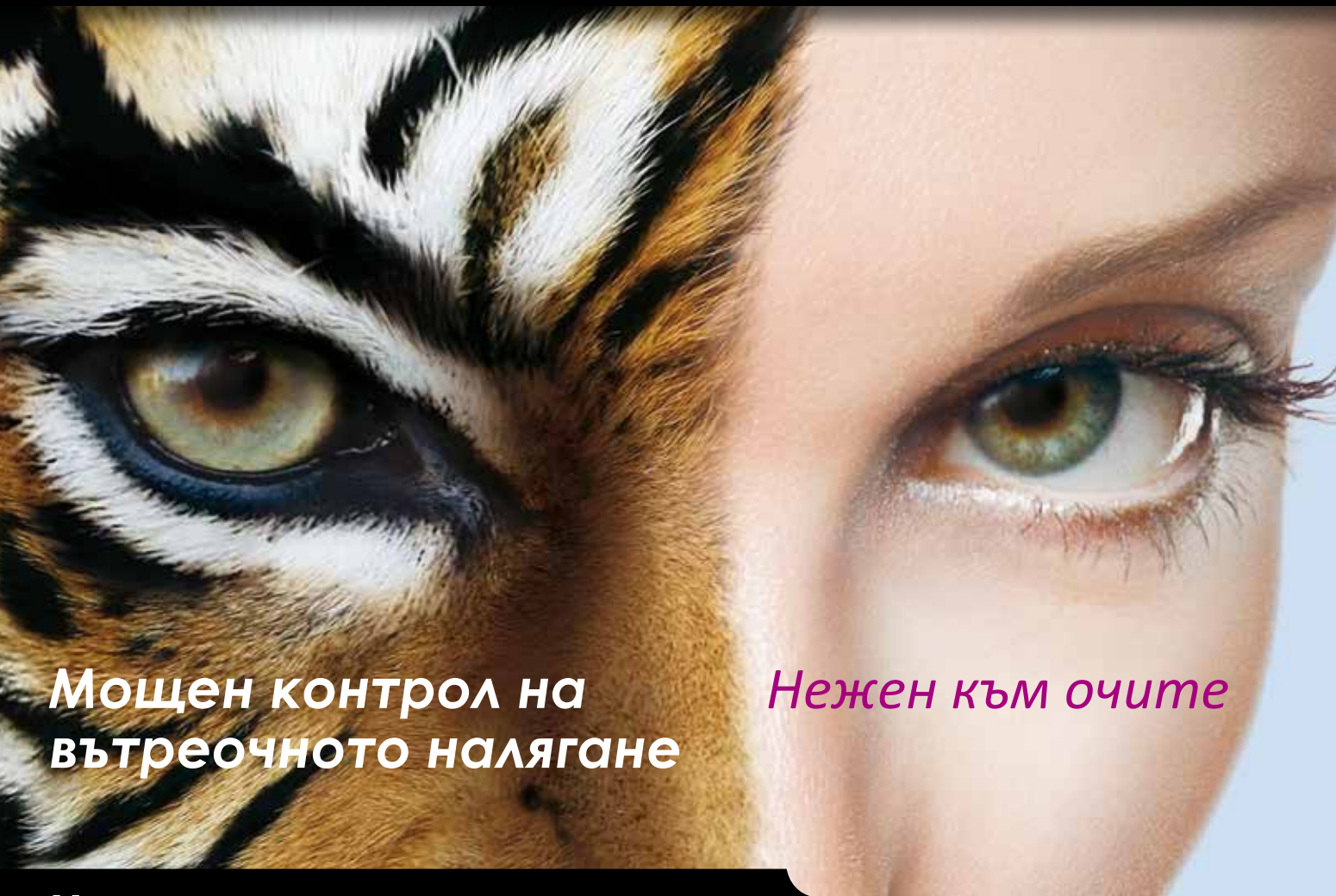
a bulgarian scientific medical journal

AN OFFICIAL PUBLICATION OF THE BULGARIAN GLAUCOMA SOCIETY (BGS)

www.bgsbg.net



Издателска къща
СТЕНО®



**Мощен контрол на
вътреочното налягане**

Нежен към очите

**Ново средство за контрол
на вътреочното налягане**

Без консерванти

- Cucherat M. Efficacy and safety of prostaglandins for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension; place of a new preservative free latanoprost. Meta-analysis and indirect comparison of randomized clinical trials. March 2012.
- Rouland JF. Efficacy and safety of 2345, preservative-free latanoprost eyedrops, compared to Xalatan in patients with ocular hypertension or glaucoma. 2012.

Monoprost®

Стерилен разтвор за очи

Latanoprost 0.005%

НОВО



**ВЕЧЕ НЕ ТРЯБВА ДА ИЗБИРАТЕ МЕЖДУ
ЕФЕКТИВНОСТ И ПОНОСИМОСТ**

Производител:
LABORATOIRES
Théa

Представител:
SYNAPSIS

Синапсис България ООД
бул. „Шипченски проход“ № 18, 1113 София, Търговски център Галакси, офис 110
тел: + 359 2 444 24 94; факс: + 359 884 159 156; e-mail: office@synapsis.bg

ПРАВИЛНИЯТ ИЗБОР Е ОСНОВА ЗА УСПЕШНО ЛЕЧЕНИЕ



BRITOSOPT

Бринзоламид 10 mg/ml +
Тимолол 5 mg/ml
Капки за очи, суспензия 5 ml

Бритосопт: КХП: BG/МА/МР - 54743

RIMONAL

Бримонидин 0,2%
Капки за очи, разтвор

Римонал: КХП: BG/МА/МР - 56091



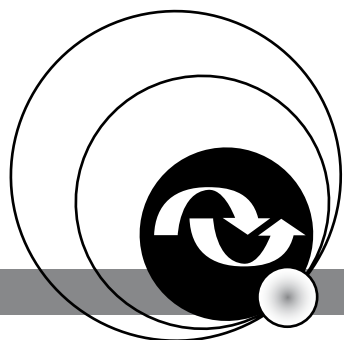
WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

HEALTH IS A TREASURE WE SHARE

Предстоящи специализирани научни форуми през 2024 г., засягащи проблема глаукома



- 28th ESCRS Winter Meeting, **February 15–18, 2024**, Frankfurt, Germany
- Australian and New Zealand Glaucoma Society Congress 2024, **February 16–18, 2024**, Hobart, Tasmania, Australia
- 39th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, **February 22-25, 2024**, Bali, Indonesia
- American Glaucoma Society Annual Meeting, **February 29 – March 3, 2024**, Huntington Beach, California, USA
- 18th Congress of the Spanish Society of Glaucoma, **March 07–09, 2024**, Sevilla, Spain
- World Glaucoma Week, **March 10-16, 2024**
- 15th Annual Congress on Controversies in Ophthalmology (COPHy), **March 15–16, 2024**, Athens, Greece
- 12th International Congress on Glaucoma Surgery, **18–20 April 2024**, Abu Dhabi, United Arab Emirates
- ARVO 2024 Annual Meeting, **May 5–9, 2024**, Seattle, Washington, USA
- RCOphth Annual Congress 2024, **May, 20–23, 2024**, Belfast, Northern Ireland
- 7th Asia-Pacific Glaucoma Congress, **May 24–26, 2024**, Manila, Philippines
- 16th European Glaucoma Society Congress, **June 01–04, 2024**, Dublin, Ireland
- Nordic Congress of Ophthalmology 2024, **August 05–08, 2024**, Kuopio, Finland
- ICO World Ophthalmology Congress, **August 16–19, 2024**, Vancouver, Canada
- 42nd Congress of ESCRS, **September 06–10, 2024**, Barcelona, Spain
- 35th Japanese Glaucoma Society Annual Meeting 2024, **September 20–22, 2024**, Japan
- Annual Meeting of AAO, **October 18–21, 2024**, Chicago, IL, USA
- EVER Congress, November **2–5, 2024**, Valencia, Spain



ГЛАУКОМИ

българско научно медицинско списание

ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА НАЦИОНАЛНАТА ГЛАУКОМНА АСОЦИАЦИЯ

ISSN 1314-7692

www.ngabg.eu

Съдържание

Table of Contents

| | | |
|--|----|---|
| Курс „Зрителни пътища част 3-та“ Б. Самсонова | 9 | Course „Visual Pathways” – part 3 B. Samsonova |
| Съвременни разбирания за патогенезата на първична откритоъгълна глаукома Константина Кънчева, Зорница Златарова | 22 | Current understanding of the pathogenesis of Primary Open Angle Glaucoma K. Kanchva, Z. Zlatarova |
| Дали структурните и функционални находки при глаукома са винаги в правопрпорционална зависимост? Б. Самсонова | 33 | Are structural and functional findings in glaucoma always in a directly proportional relation? B. Samsonova |
| Класификация на първичната откритоъгълна глаукома според фамилната анамнеза и фамилното натрупване М. Конарева-Костянева, С. Костянева-Желинска | 45 | Classification of primary open-angle glaucoma according to family history and familial aggregation M. Konareva-Kostianeva, S. Kostianeva-Zhelinska |



Издателска къща
СТЕНО®

THE GLAUCOMAS

a bulgarian scientific medical journal

AN OFFICIAL PUBLICATION OF THE NATIONAL GLAUCOMA ASSOCIATION

ГЛАУКОМИ

Том XII, брой 1 / 2023

Редакционна колегия

Главен редактор д-р Бисера Самсонова
Зам.-гл. редактор проф. Мариета Конарева
Отговорен редактор д-р Николай Даков

Редакционен съвет

Акад. Проф. Петя Василева
Доц. Марин Атанасов
Проф. Зорница Златарева
Доц. Иван Танев
Доц. Снежана Мургова
Д-р Анани Тошев
Д-р Биляна Михайлова

За кореспонденция

Д-р Бисера Самсонова
bsamsonova@abv.bg

Рецензенти

Доц. Наталия Петкова
Доц. Мариета Конарева
Доц. Марин Атанасов

THE GLAUCOMAS

Vol. XII, Number 1 / 2023

Editorial board

Editor -in- chief Dr. Bissera Samsonova
CO-EDITOR Prof. Marieta Konareva - Kostianeva
Editir -in- charge Dr. Nikolay Dakov

Advisory board

Acad. Prof. Petya Vassileva
Ass. Prof. Marin Atanasov
Prof. Zornotsa Zlatarova
Ass. Prof. Ivan Tanev
Ass. Prof. Snejana Murgova
Dr. Anani Toshev
Dr. Biljana Michailova

Adresse for correspondence

Dr. Bissera Samsonova
bsamsonova@abv.bg

Reviewers

Ass. Prof. Natalia Petkova
Ass. Prof. Marieta Konareva
Ass. Prof. Marin Atanasov



Издателска къща СТЕНО – Варна
E-mail: stenobg@gmail.com
www.stenobooks.com

Минали важни събития

Резюме на най-обсъжданите теми от World Glaucoma Congress 2023, Rome, Italy



Десетият световен конгрес по глаукома се проведе на 28 юни-1юли в Рим, Италия. По време на конгреса се обсъдиха много от наболелите въпроси в диагностиката и лечението на глаукомата, като например: има ли нови начини за медикаментозно повлияване на ВОН, дебати в глаукомната хирургия, място на микроинвазивната хирургия в лечението на глаукомата, глаукома и очна повърхност, закритоъгълна глаукома – новости в диагностиката и терапевтичните стратегии и др.

Една нова концепция е наличието на лимфна система в цилиарното тяло. Наред с конвенционалния път на дренаж на ВОТ през трабекуларната мрежа и неконвенционалния увеоскерален път, **лимфната система в цилиарното тяло осигурява трети, така наречен увеолимфен дренажен път на вътреочната течност.** Този трети път се явява нов таргет в лечението на глаукомата. Простагландините (Latanoprost) се проучват като потенциално добро средство за подобряване на окулолимфния дренаж. В основата на тези проучвания стои инжектирането на наночастици в предната камера и проследяването им чрез фотоакустично изобразяване. Установено е, че те се придвижват и засичат в субмандибуларните лимфни възли, което доказва наличието на нов дренажен път на отток на ВОТ в окоото, а именно увеолимфния. Бъдещето ще разкрие възможностите за повлияване на ВОН чрез употреба на средства, въздействащи върху увеолимфния дренаж.

Цитирани източници по темата по време на презентациите:

1. Active Lymphatic Drainage From the Eye Measured by Noninvasive Photoacoustic Imaging of Near-Infrared Nanoparticles - PubMed_files
2. Beta-adrenergic glaucoma drugs reduce lymphatic clearance from the eye_ A sequential photoacoustic imaging study - PubMed_files
3. Evidence for Lymphatics in the Developing and Adult Human Choroid _ IOVS _ ARVO Journals_files
4. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye_ a novel _uveolymphatic_ outflow pathway - PubMed_files
5. Latanoprost Stimulates Ocular Lymphatic Drainage_ An In Vivo Nanotracer Study - PubMed_files

Обстойно дискутирана беше и темата за мястото на микроинвазивната хирургия в лечението на глаукомата, като се представиха мащабни проучвания и последвалите от тях заключения относно ефективността на микроимплантите за понижаване на ВОН. Според тях ефективността на трабекуларните импланти е следната: Hydrus понижава ВОН с още 2 ммHg в сравнение със самостоятелна факоемулсификация. Ефектът от един или два поставени IStent-a води до понижаване на ВОН еквивалентно на мадикаментозната терапия. Трабекулектомията категорично води до по-изразено понижаване на ВОН в сравнение с микростентовете.

Относно ефективността на Bleb forming devices Preserflo и Xen заключенията бяха следните: След една година ефектът върху ВОН от Preserflo имплантацията е по-слаб в сравнение с този от проведена ТЕ.

Препоръка на EGS- Guides гласи, че ab-interno имплантите са подходящи за пациенти с не-прогресираща глаукома и таргетно ВОН 16-19 ммHg. Bleb forming devices Preserflo и Xen се препоръчват, когато се цели таргетно налягане 13-15 ммHg, като те трябва да се прилагат от опитни хирурзи във филтрационната хирургия. Имат добър профил на безопасност и са по-ефективни от ab-interno имплантите.

Конвенционалната глаукомна хирургия си остава златен стандарт при напреднала и прогресираща глаукома.

Цитирани източници по темата по време на презентациите:

1. Minimally Invasive Glaucoma Surgical Techniques for Open-Angle Glaucoma_ An Overview of Cochrane Systematic Reviews and Network Meta-analysis _ Glaucoma _ JAMA Ophthalmology _ JAMA Network
2. Ab-Externo MicroShunt versus Trabeculectomy in Primary Open-Angle Glaucoma_ One-Year Results from a 2-Year Randomized, Multicenter Study – PubMed
3. PreserFlo™ MicroShunt Versus Trabeculectomy in Patients With Moderate to Advanced Open-Angle Glaucoma_ 12-Month Follow-Up of a Single-Center Prospective Study - PMC

Една от ключовите сесии на конгреса беше тази за първична закритоъгълна глаукома, която включи следните презентации:

- What do we know about the risk for visual impairment due to primary angle closure?
Lisandro Massanori Sakata (Brazil)
- Angle Closure Disease: Genetics and Family History
Tin Aung (Singapore)
- Is gonioscopy still essential for proper angle closure management?
Tony Hommer (Austria)
- Acute Angle Closure: Best treatment approach in difficult cases
Michael Waisbourd (Israel)
- How to properly incorporate recent RCT findings into daily clinical practice?
Augusto Azuara-Blanco (Ireland)
- Frequently asked questions in PACD treatment strategies
Clement Tham (Hong Kong)
- New technologies to improve risk assessment for angle closure disease
Benjamin Xu (United States)

Дискутира се въпросът дали е икономически обосновано, особено в многочислени държави като Индия и Китай, периферните лазерни иридотомии да се прилагат масово като профи-

лактика при случаите, суспектни за закритоъгълна глаукома PACS (primary open angle suspects). Цитираха се пет-шестгодишни проучвания в Китай, Сингапур и резултатите от тях. В тези проучвания се използват понятията:

- PACS (primary angle closure suspects) с иридотрабекуларен контакт от 180–270 гр. тоест в два или повече квадранта на преднокамерния ъгъл.
- PAC (primary angle closure), наличие на закрит камерен ъгъл, с иридотрабекуларен контакт и ВОН над 21 mmHg.
- PACG (primary angle closure glaucoma), пациенти с ПЗЪГ, при които вече е налице глаукомна оптиконевропатия, освен горепосочените признаци.
- AACG (acute angle closure), което включва наличието на два или повече от следните симптоми: (1) периорбитална болка, гадене, повръщане, замъглено зрение с наличие на светлинно хало (2) ВОН над 30 mmHg; (3) наличие на поне три от следните признака: конюнктивна инекция, корнеален епителен едем, зеница в умерена мидриаза, която не реагира на светлина, плитка предна камера, glaukomflecken – лещени опацитати.
- PAS (peripheral anterior synechiae).

И двете проучвания доказват, че очите от PACS групата, които са претърпели профилактична лазерна иридопластика LPI, достигат почти два пъти по-рядко до PAC, PACG, AACG и почти три пъти по-рядко до развитието на периферни предни синехии PAS в сравнение с очите без лазерна профилактика, което оправдава нуждата от профилактика на PACS групата с периферна лазерна иридотомия.

Цитирани източници по темата по време на презентациите:

1. The Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study – Ophthalmology
2. Nationwide Incidence of Acute Angle Closure Glaucoma in Korea from 2011 to 2015 – PubMed

Изтъкнаха се диагностичните предимства на предното ОСТ пред гониоскопията. Предното ОСТ е неинвазивен метод, който дава много по-точна информация за вариациите на ирисовия профил и структурата на преднокамерния ъгъл. Позволява да се направи оценка както на преднокамерния ъгъл, така и на Шлемовия канал и на околните тъкани. Може да се прилага успешно и от лекари с малка диагностична практика. Позволява хронологично документиране на база данни и динамично проследяване. Тази информация е важна за ранната диагностика на ЗЪГ и преценка на терапевтичния подход.

1. Comparison of gonioscopy and anterior segment ocular coherence tomography in detecting angle closure in different quadrants of the anterior chamber angle

Лечението на глаукомните пристъпи остава един основен проблем, свързан с глаукомните прояви. Последствията от острите глаукомни пристъпи могат да бъдат много тежки, затова своевременното им овладяване и изграждането на единен терапевтичен стандарт е от първостепенно значение за профилактика на инвалидизацията при пациентите. Острият глаукомен пристъп може да доведе до екстремно повишаване на ВОН, увреждане на диска на зрителния нерв, ПИЗН, ретинални венозни оклузии, бързо формиране на периферни предни синехии, секторна атрофия на ириса, изръсване на пигмент и отлагане на предни субкапсуларни лещени опацитати.

Стандарти за лечение на острия глаукомен пристъп:**При леки пристъпи се прилага:**

- Пилокарпин 1–2%. При ВОН над 40–50 ммHg, се наблюдава исхемия на сфинктера на зеницата и той не реагира, което налага комбинирана терапия с В-блокери, Алфа-агонист бримонидин и карбоанхидразен инхибитор, локално и пер ос.
- Хиперосмотични средства
- Лазерна периферна иридотомия
- Парацентеза на предна камера с 3G игла.

При трудни за повлияване случаи се препоръчва:

- Аргон-лазер иридопластика
- Хирургична иридектомия при недостатъчен ефект от лазерната иридотомия
- Третиране на роговичния едем с локален глицерол
- Екстракция на лещата при некомпенсирана ЗЪГ след остър глаукомен пристъп и при наличие на катаракта.

При катарактната екстракция след глаукомен пристъп трябва да се вземат под внимание фактите, че може да се наблюдава редукция на ендотела с 12–13%, да е налице зонуларна нестабилност и при много плитка предна камера да има необходимост от витреална декомпресия.

Изтъкна се отново значението на предното ОСТ при оценката на зонуларната нестабилност.

- Обсъди се и значението на катаракталната хирургия, комбинирана с гониосинехиолиза при пациенти след остър глаукомен пристъп и проведена лазерна периферна иридопластика.
- Транссклералната циклофотокоагулация се препоръчва при пациенти с рефрактерни глаукоми
- Отчете се ефективността на ботулиновия токсин за овладяване на периорбиталната болка след остър глаукомен пристъп.

Цитирани източници по темата по време на презентациите:

1. Factors Associated With Zonular Instability During Cataract Surgery in Eyes With Acute Angle Closure Attack – PubMed
2. Lens extraction versus laser peripheral iridotomy for acute primary angle closure – PubMed
3. The outcome of transscleral cyclophotocoagulation for the management of acute angle closure – PubMed
4. Relief of periorbital pain after acute angle closure glaucoma attack by botulinum toxin type A – PubMed

Следва продължение

Back to basic

Курс „Зрителни пътища“

По практическото ръководство на
Jerome Sherman, O.D.,
Alfredo Sadun M.D., Ph.D, Harry A. Quigley M.D.,
Lawerence A. Yannuzi, M.D., Ron Banfield

Превела и съставила д-р Бисера Самсонова

МЦ по офталмология „РЕСБИОМЕД“



Част трета

Увод

Невроофталмологията е един от най-трудните раздели в офталмологията. Докато очната ябълка е достъпна за оглед посредством биомикроскопия и офталмоскопия, както и чрез различните модерни методики за образна диагностика на очното дъно, то процесите, които се случват зад очната ябълка, по хода на зрителните пътища, често остават недостатъчно изяснени. В такива случаи разчитаме на магнитно-резонансната томография, която позволява оценка на морфологичните промени. Също така и на компютърната периметрия и евокираните потенциали, които отчитат функционалния статус на зрителните пътища. Зрителните пътища имат дълъг ход от ретината до зрителната кора. Нервните влакна, които ги изграждат, участват в обособяването на следните анатомични структури, които се редуват: ретини, оптични нерви, хиазма, оптични трактуси, латерални коленчати тела, лява и дясна радиацио оптика, лява и дясна зрителна кора. Патологичните процеси, разположени зад очната ябълка, могат да засегнат зрителните пътища на всяко едно ниво. Поради специфичната организация на

влакната в отделните структури, всяка локализация на увреда се характеризира с типични находки на функционален дефицит в зрителните полета.

Глаукомата е невродегенеративно заболяване, засягащо зрителния нерв. В най-висок процент от случаите увреждането на нерва се наблюдава на ниво оптичен диск и е лесно установимо в очното дъно. При някои клинични форми водещ патогенетичен фактор е нарушеното оросяване на зрителния нерв, което може да доведе първо до поява на манифестни дефекти в зрителните полета, а по-късно и до видими промени в диска на зрителния нерв. Познаването спецификата на глаукомните дефекти е от изключително значение в практика за диференциална диагноза на глаукома и други невроофталмологични заболявания. Често глаукомата се развива на фона на друго невроофталмологично заболяване и водещата патология може да маскира съпътстващата болест. Изучаването характера на отпаданията при лезия на зрителните пътища на всяко ниво ни позволява да проявим бдителност и професионализъм, особено когато установените находки в зрителните полета

не съвпадат с нашите очаквания. Допълнителните консултации в интердисциплинарно направление позволяват спасяването на много хора от ефекта на подмолно развиващи се туморни процеси в мозъка, субклинично протичащи инсулти, начална множествена склероза или оптични неврити с друга генеза.

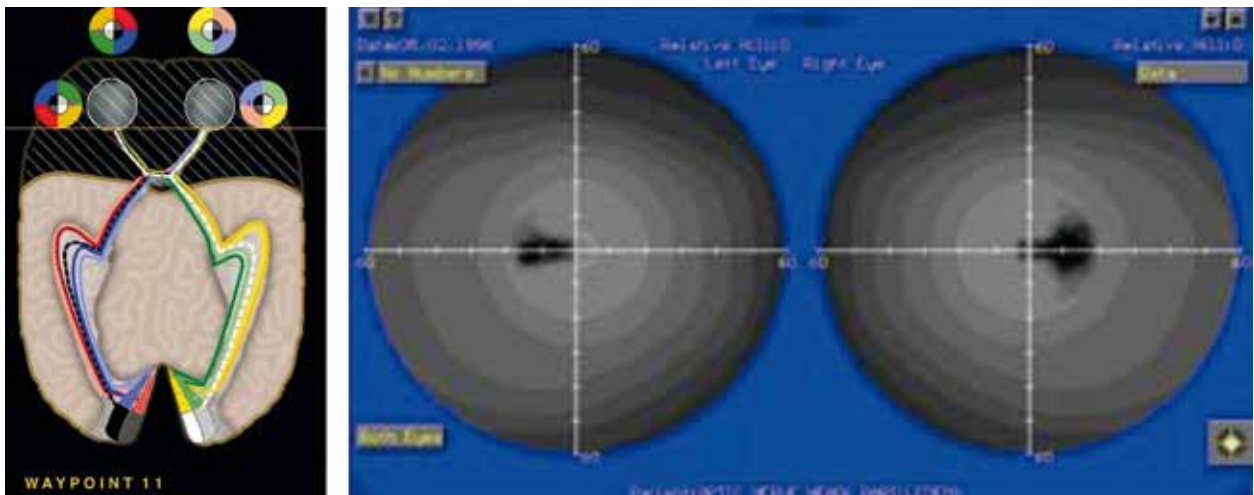
С настоящия курс имаме за цел да представим в детайли анатомията на зрителните пътища, логистичната връзка между зрителните полета, очната ябълка, зрителните пътища и зрителната кора. Ще бъдат демонстрирани и анализирани в детайли предпоставки за артефактни находки в зрителните полета, за да се научим да избягваме грешки в интерпретацията на резултатите. Ще се проследи как се променя характеристиката на отпаданията в зрителните полета, когато патологичният процес е локализиран на различно ниво в структурата на очната ябълка или по хода на зрителните пътища.

Глава на оптичния нерв

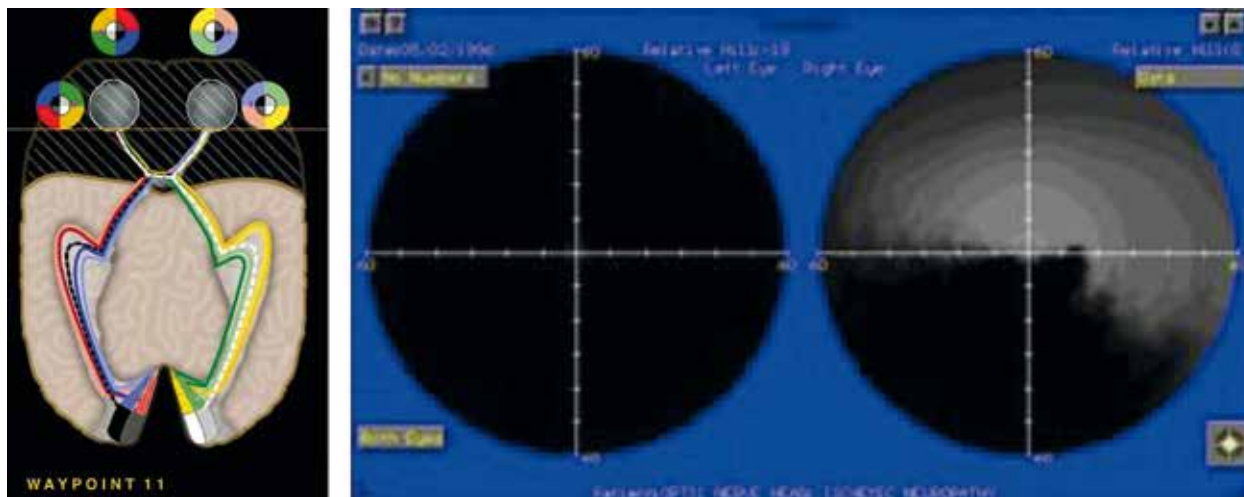
Центроцекалният скотом (фиг. 1, ляво око) обхваща сляпото петно, фиксационната точка и зоната между тях. Представява увреждане на нервните влакна от папило-макулното снопче. Центроцекален скотом може да се появи в резултат от алиментарна или

токсична амблиопия, папиледем, оклузия на цилиоретиналната артерия или различни оптични невропатии. Клинично значимо увеличаване на сляпото петно се свързва с оток на папилата (фиг. 1, дясно око). Причината за него е повишено интракраниално налягане, ефектът от което е видим в очното дъно. Когато едемът на папилата в очното дъно обхване и макулата, увеличеното сляпо петно на периметрията прераства в центроцекален скотом, като този в дясното око.

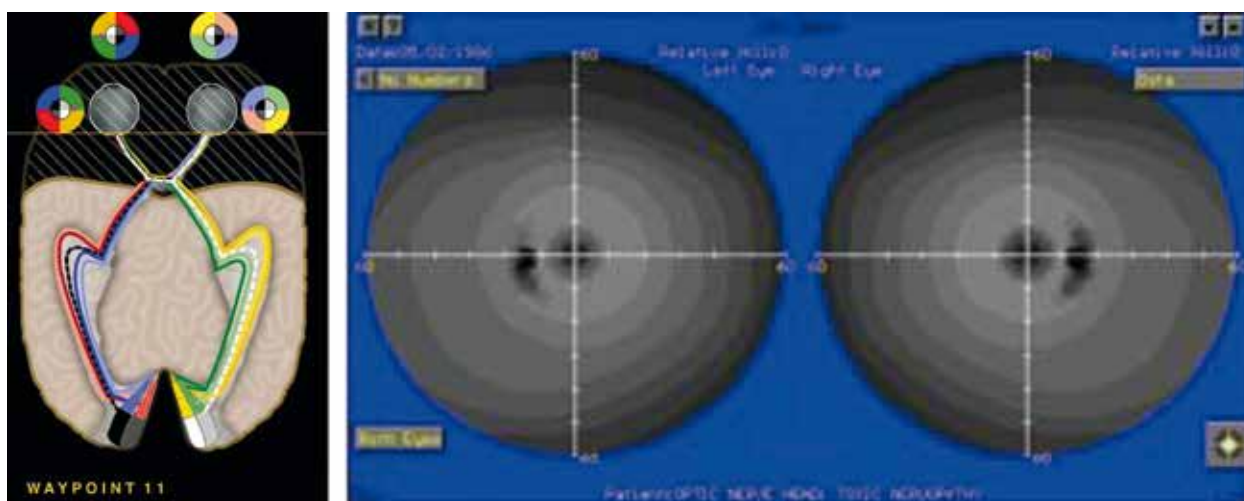
Предната исхемия на зрителния нерв (ПИЗН) (фиг. 2) се дължи на нарушено оросяване на предните отдели на папилата. В резултат се наблюдава внезапна загуба на зрение. В началната фаза на ПИЗН папилата е едемна и може да бъде и хиперемирана. На лице са характерни промени в периметрите, под формата на обширни, предимно надлъжни дефекти в зрителните полета (фиг. 2, дясно око). В такива случаи загубата на зрение е необратима и дефектите в зрителните полета са трайни. Ако ПИЗН се дължи на темпорален артерит и пациентът не е третиран със системни кортикостероиди, загубата на зрение може да прогресира до пълно отпадане на полето (фиг. 2, ляво око) или да задълбочи отпадането в първото засегнато око и да предизвика дефект в другото око (фиг. 2). Своевременното лечение, приложено при ус-



Фиг. 1



Фиг. 2



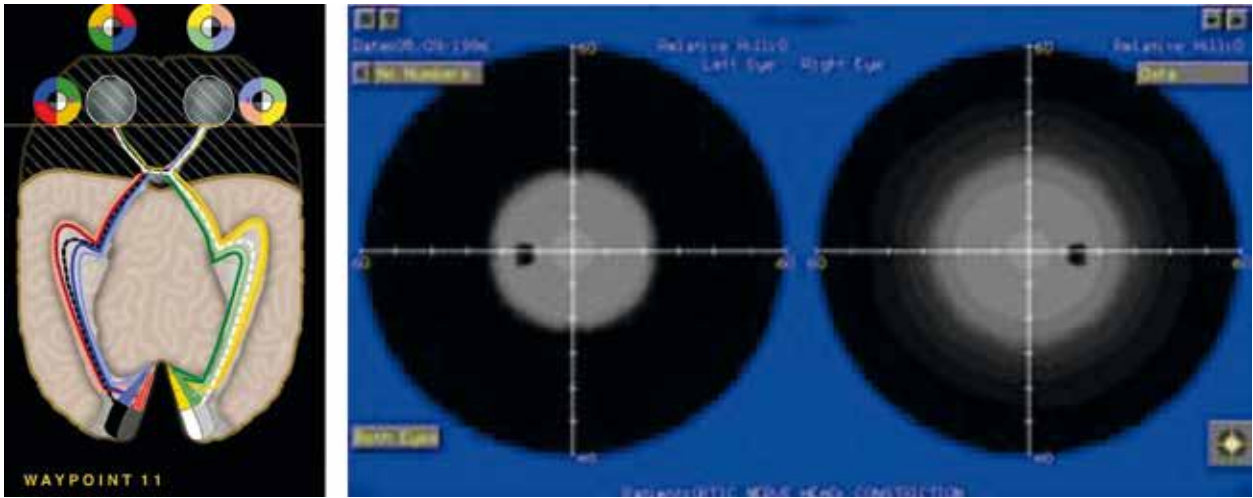
Фиг. 3

тановяване на промените в първото око, може да предотврати прогресията на дефектите и появата им във второто око.

Токсичната невропатия на папилата (фиг. 3) се характеризира с намаляване на зрителната острота и увеличаване на сляпото петно. Най-честата причина за този тип увреждания се дължи на непълноценно хранене и на токсичния ефект на алкохол и цигари. Тези дефекти са винаги двустранни.

Концентричното стеснение на периметрите също може да се дължи на токсична

оптична невропатия (фиг. 4). Тя се наблюдава при отравяне с хлороквин, хинин, въглероден окис, арсеник и други химически агенти. Концентрично стеснени периметри се наблюдават и при тежки форми на ретробулбарни оптични невропатии. Тъй като зрителното поле по-често се изследва до 30 градуса, такъв тип увреждания могат да се пропуснат. Всички нокси, които причиняват концентрично стеснени зрителни полета, могат да симулират ринг скотоми, ако изследваме само зрителното поле до 30 градуса.



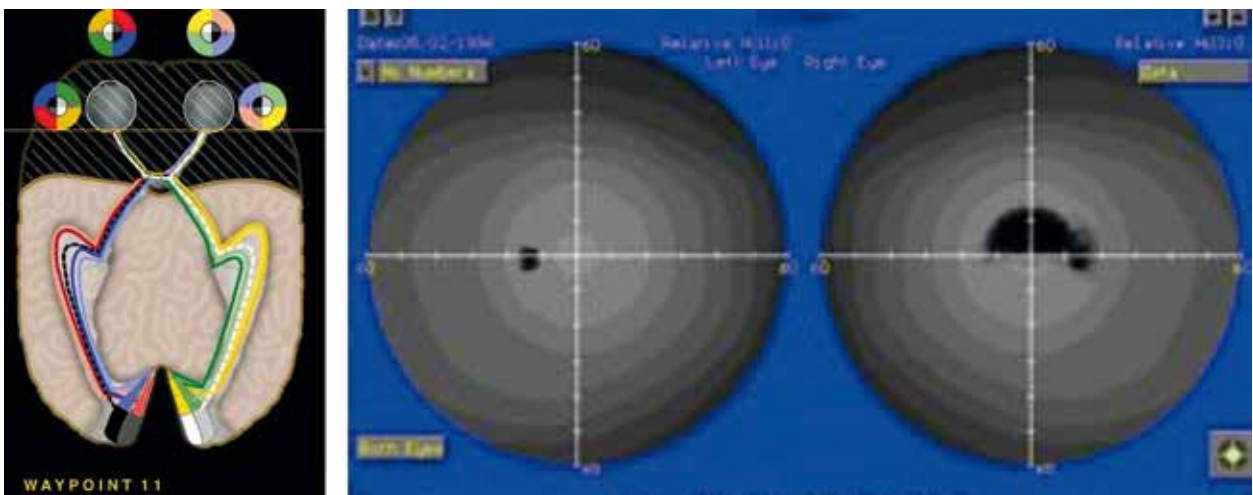
Фиг. 4

Ямката на оптичния диск е вродена аномалия, която представлява непълна колобома на главата на зрителния нерв (фиг. 5, дясно око). Офталмоскопски се визуализира малка окръглена депресия в пределите на диска, която най-често има жълтеникав, сивкав или черен цвят. Дефектите в зрителното поле съответстват на размера и локализацията на ямките. Те са с ясни граници и следват хода на засегнатите зрителни влакна (фиг. 5, дясно око). В повечето случаи по локализацията и размера на ямката може да се предвиди формата и локализацията на дефекта в зрителното поле. Тъй като при петдесет процента от ямките се наблюдава изтичане на течност

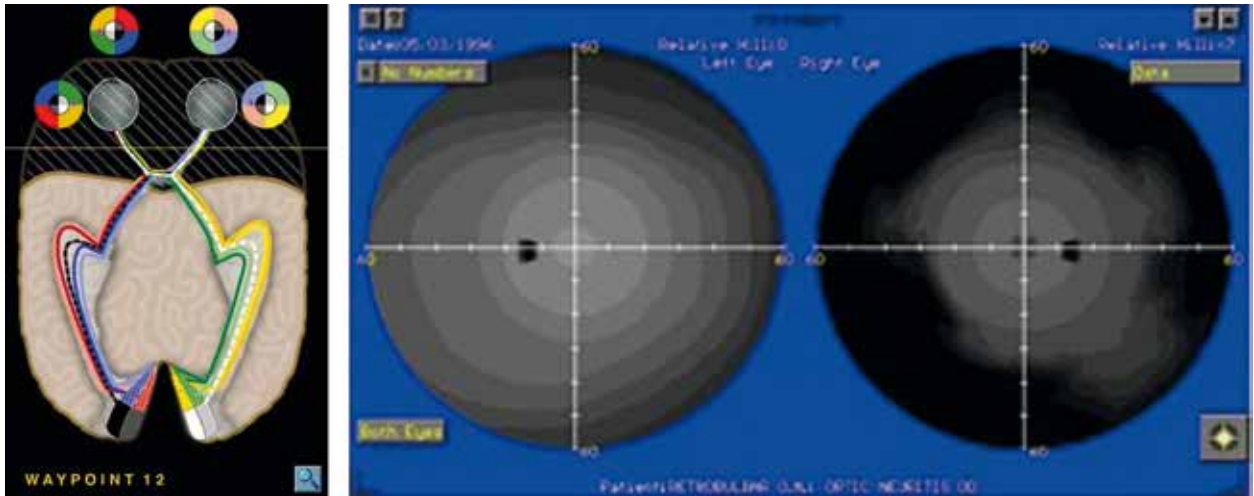
през тях, водещо до влошаване на зрителната острота, е необходимо такива находки да се проследяват.

Оптичен нерв. Ретробулбарна част

Ретробулбарните неврити се характеризират с остра загуба на зрение, нормална находка в очното дъно и често дискретен относителен централен или центроцекален скотом в засегнатото око, дължащи се на възпаление на аксоните в състава на зрителния нерв (фиг. 6, ляво око). Може да се наблюдава и промяна в цветоусещането и аферентен пупиларен дефект. Ако възпалителният процес обхваща



Фиг. 5

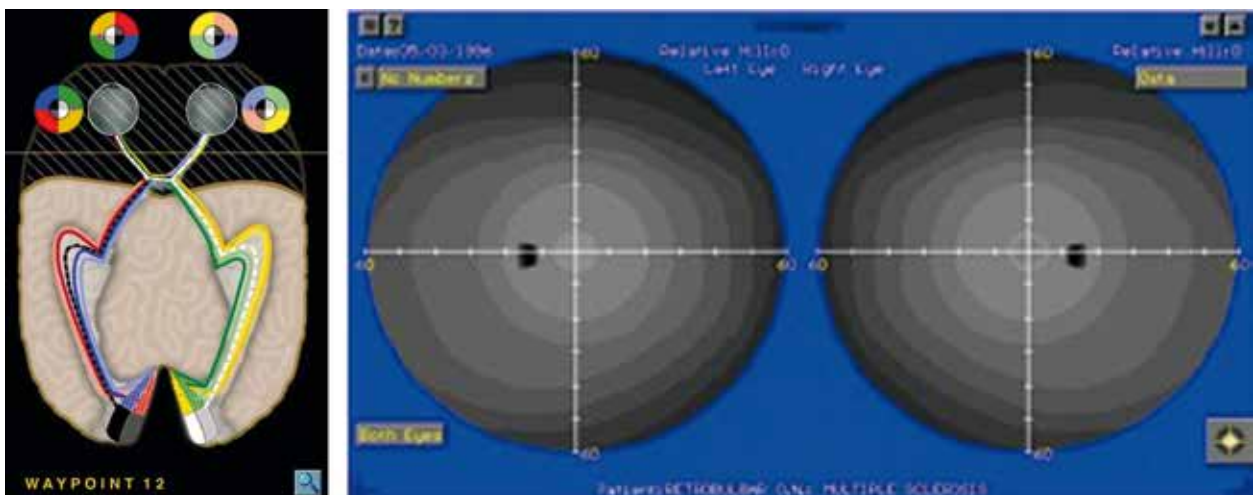


Фиг. 6

и периферните аксонални влакна, може да се наблюдава концентрично стеснение на периметъра (фиг. 6, дясно око). Централните и периферни скотоми в зрителното поле могат да възникват независимо едни от други или едновременно. Зрителната острота в повечето случаи е намалена. При ретробулбарните неврити може да се наблюдава голяма вариабилност в отпаданията в зрителното поле, в зависимост от броя и локализацията на засегнатите влакна.

При оптичен неврит с прояви на папилит или ретробулбарен неврит трябва да се изключи множествена склероза като най-честа причина за находката (фиг. 7, дясно око).

При 40% от невритите при мъжете и при 75% от невритите при жените се установява множествена склероза. Както вече споменахме, при оптичния неврит се наблюдава релативен централен скотом (фиг. 7, дясно око), който може да бъде дискретен и вариабилен. Тъй като при ретробулбарния неврит находката в очното дъно е нормална, при пациенти с оплакване от намалена зрителна острота и замъглено зрение провеждането на компютърна периметрия е от първостепенно значение за диагностицирането на болестния процес. Ранното откриване на множествената склероза е от значение за прогнозата и терапевтичния подход.



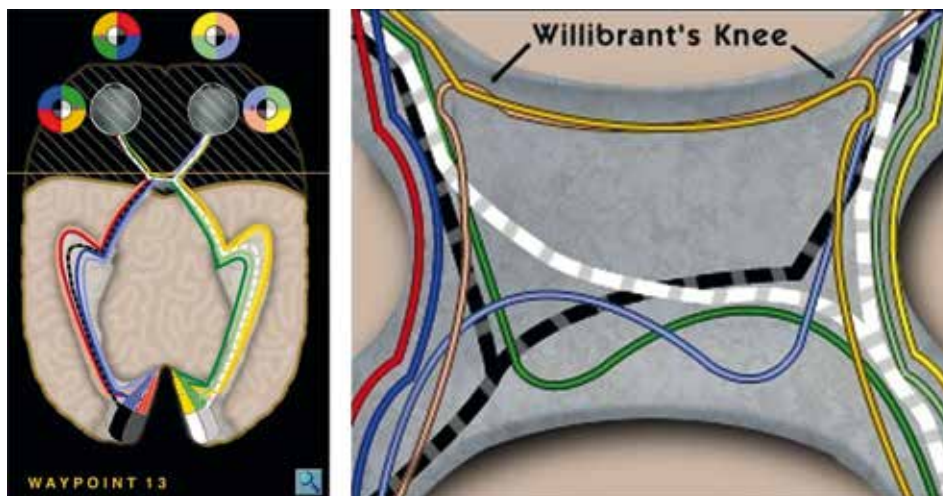
Фиг. 7

Оптическа хиазма

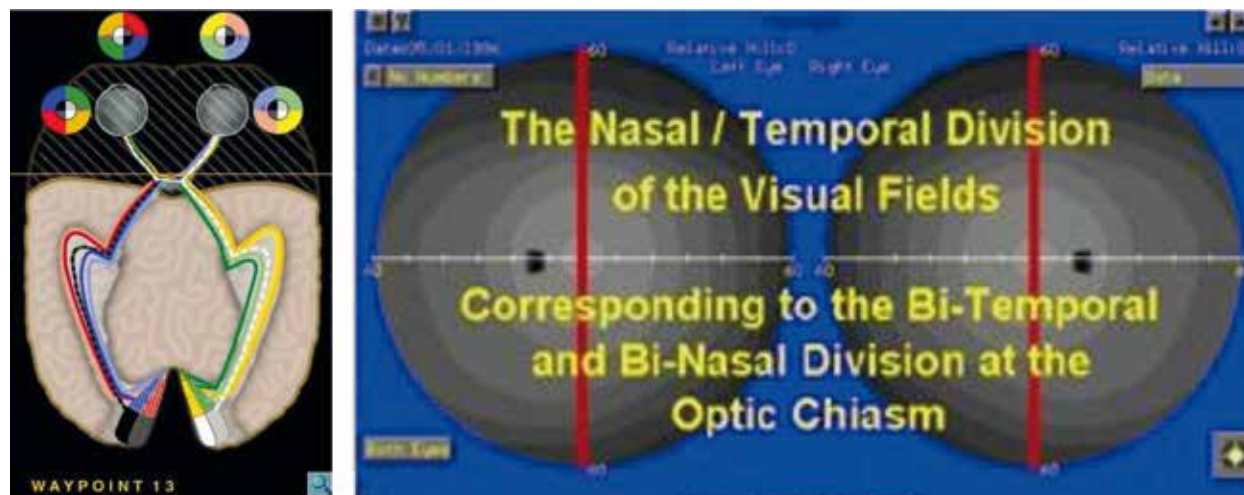
Оптическата хиазма е вторият важен пункт от системата на зрителните пътища (фиг. 8). Тук зрителните влакна от назалните половици на ретините се кръстосват и продължават в състава на противоположния оптичен трактус, достигайки противоположната зрителна кора. Това е мястото от зрителните пътища, където влакната се разпределят така, че левите половици на ретините се събират в левия трактус оптикус, а десните половици – в десния трактус оптикус. В двуочното зрение левите половици на ретините изпълняват една и съща функция при локализиране и възприемане на обектите. Десните половици на ретините също имат еднакво предназначение

за възприемане и локализиране на обекта от двете очи едновременно. Следователно в областта на оптичната хиазма се счита, че се обединяват структурата и функцията по предназначение, като в левия трактус вървят влакна от левите половици на ретините и отиват към лявата страна на зрителната кора. В десния трактус се събират влакна от десните половици на ретините и се отвеждат към десната зрителна кора.

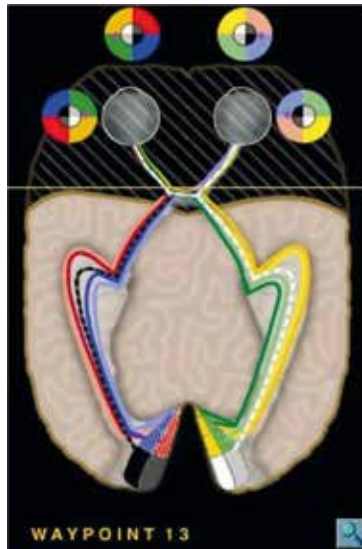
Структурата на оптичната хиазма е сложна. Освен прекръстосване на влакната се наблюдават и други модели на реорганизация на влакната в структурата на хиазмата. Ето защо увреждането ѝ в различни участъци води до поява на специфични дефекти в зрителните полета (фиг. 8).



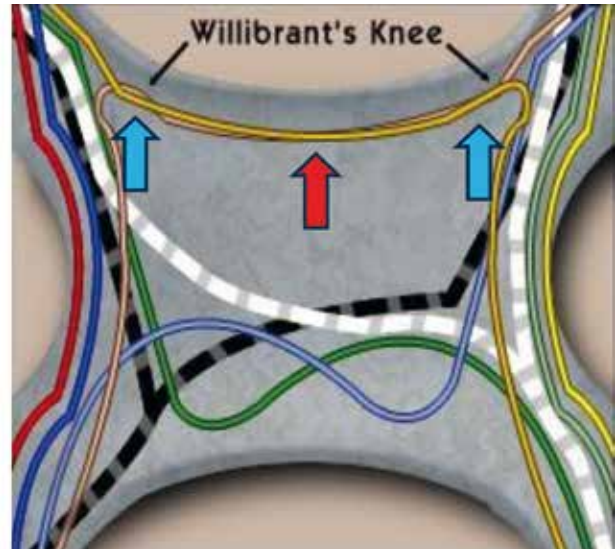
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

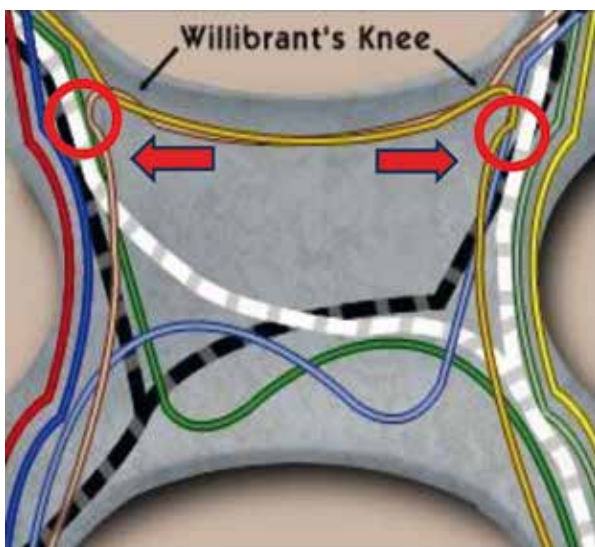


Особената структура на хиазмата определя типичните характеристики на дефектите в зрителните полета, свързани с нейното увреждане (фиг. 9). Например дефектите са винаги двустранни, въпреки че може да не са изявиени в еднаква степен в двете очи. Те се оформят с „респект“ към вертикалата, за разлика от дефектите в зрителните полета, дължащи се на лезия на неврофибрилите в очното дъно, които се оформят с „респект“ към хоризонталата. Отпаданията в зрител-

ните полета при лезии на хиазмата са винаги огледални образи, тоест биват битемпорални или биназални.

Предна част на оптичната хиазма

Всички влакна от двете очи навлизат в предната част на оптичната хиазма, където се кръстосват само влакната от долноназалните ретини (фиг. 10, влакната в тъмножълто и бледорозово, посочени с червената и сините стрелки). Долноназалните влакна от лявото око са оцветени в тъмножълто, а долноназалните влакна от дясното око, съответно в бледорозово. Обърнете внимание, че след кръстосването на влакната те преминават на срещуположната страна, образувайки една бримка на мястото на инсерцията на оптичния фасцикул в хиазмата, наречена предно коляно на Willibrandt (фиг. 10, сини стрелки). Ето защо в предните отдели на хиазмата, в коляното на Willibrandt, долноназалните влакна от едното око са локализирани в близост с всички влакна от другото око, особено с тези на макулата, оцветени в черно, бяло и сиво (фиг. 11, червени стрелки и червени кръгове).

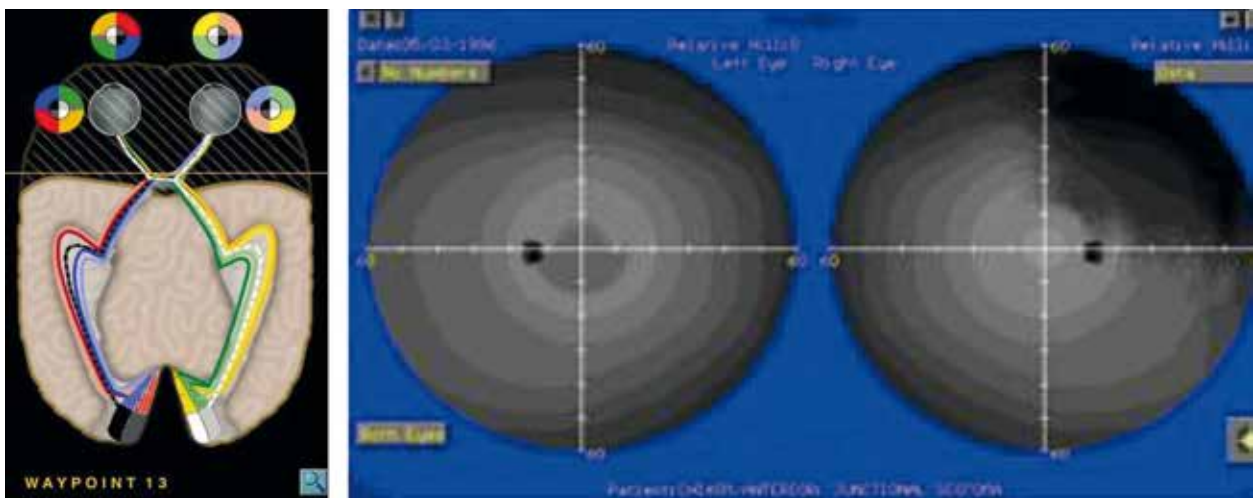


Фиг. 11

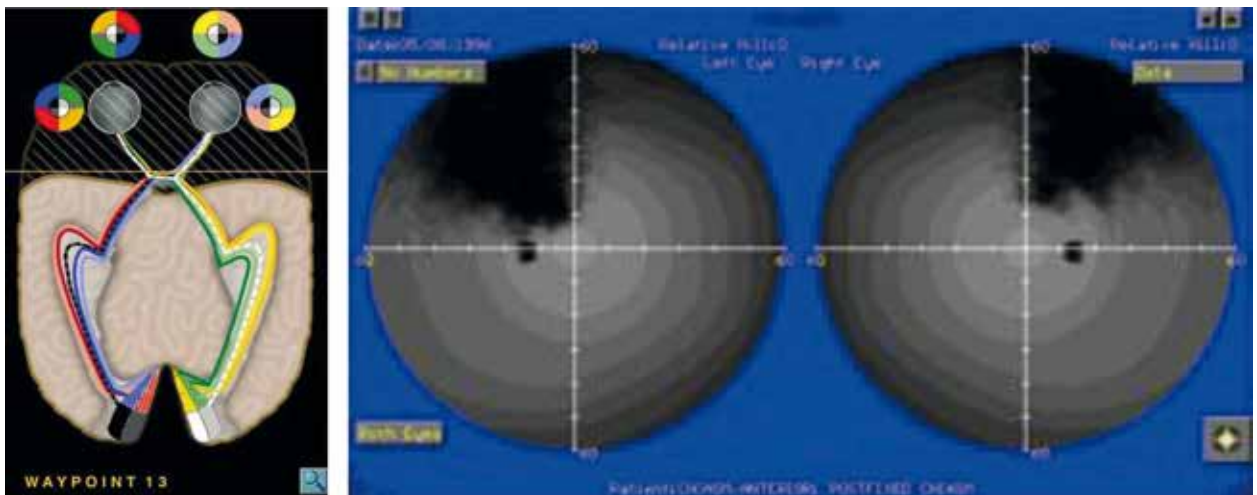
Увреждане на влакната в тази област води до поява на дефекти в двете очи (фиг. 12). В началото в ипсилатералното око, тоест това от страната на лезията (фиг. 12, ляво око), се наблюдава отпадане в зрителното поле като при оптичен неврит, с поява на централен скотом, заради засягане на влакната на папиломакуленото снопче (фиг. 11, ляво червено кръгче; фиг. 12, ляво око), а в контралатералното око се наблюдава горнотемпорална квадрантопсия, поради засягане на разположените в близост долноназални влакна от контралатералното око (фиг. 11, ляво червено кръгче; фиг. 12, дясно око). В посочения пример е засегната лявата предно-долна част на хиазмата, с увреждане на папиломакулените

влакна на лявото око и долноназалните влакна на дясното око, разположени в непосредствена близост. Тази комбинация от дефекти демонстрира така наречените свързани скотоми. Отпадането в контралатералното, в случая дясното око, може да варира по размер в зависимост от размера и тежестта на лезията.

Класическите хиазмални оптични дефекти се описват като битемполарни пълни хемианопсии, причинени от аденоми на хипофизата. При аденоми по-големи от 1 см се наблюдава компресия на хиазмата отдолу от аденома, при което се засягат кръстосващите се влакна от назалните половини на ретините. Но оптичната хиазма не винаги се разполага точно над хипофизния аденом. При индиви-



Фиг. 12

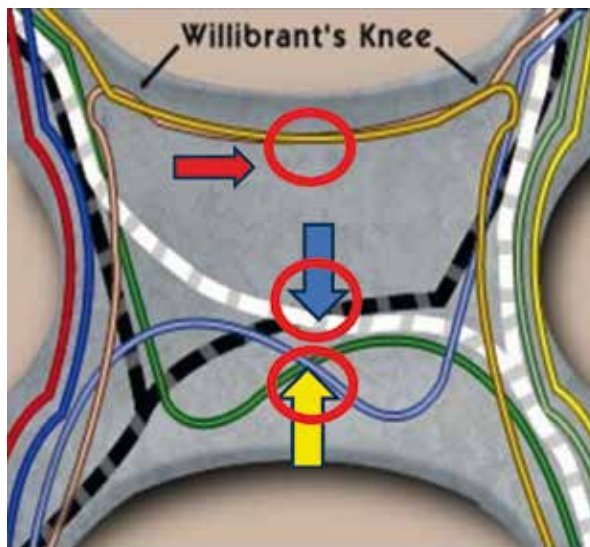


Фиг. 13

ди с по-дълги оптични фасцикули хиазмата идва малко по-назад позиционирана спрямо аденома. В такива случаи аденомът на хипофизата ще притисне отдолу влакната, локализирани в предните отдели на хиазмата. Резултатът от това ще бъде горни битемпорални квадрантопсии, с респект към вертикалата, а не пълни битемпорални хемианопсии (фиг. 13). В предната част на хиазмата се кръстосват долноназалните влакна (фиг. 14, червена стрелка; влакната в тъмножълто и бледорозово). В задната част на хиазмата се кръстосват назалните влакна на папиломакулените снопчета (фиг. 14, синя стрелка; влакната в бяло и черно), както и горноназалните влакна от двете ретини (фиг. 14, жълта стрелка; влакната в светлосиньо и тъмnozелено). Ето защо при лезия по срединната линия на предната хиазма ще се наблюдава само увреждане на долноназалните влакна на двете очи (фиг. 14, червена стрелка), което се изразява в появата на горнотемпорални квадрантопсии (фиг. 13), без ангажиране на папиломакулените влакна, както и на горноназалните влакна.

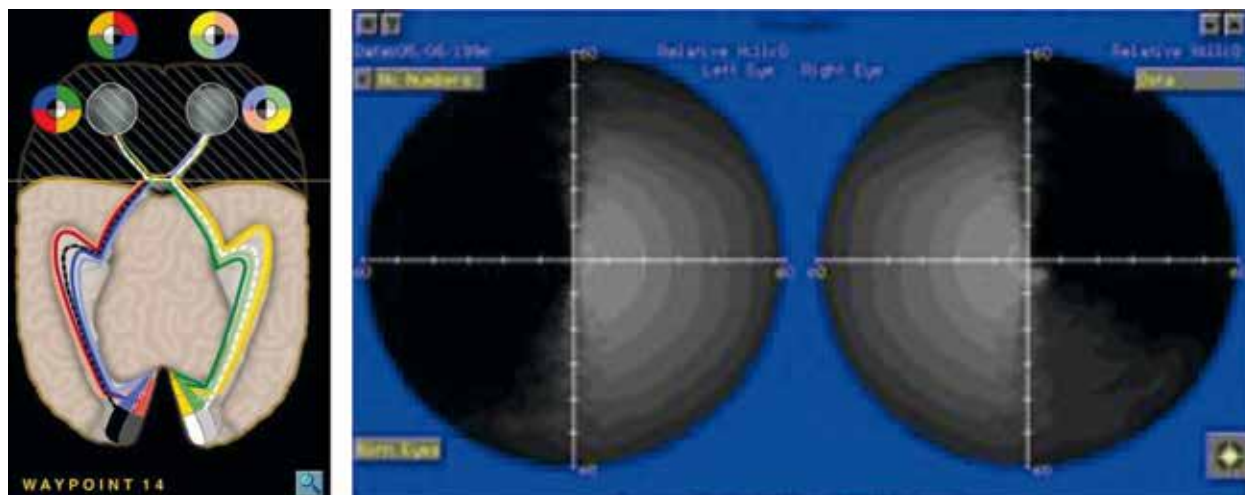
Централна част на оптичната хиазма

Както споменахме, в класическия вариант хипофизни аденоми с размери над 1 см причиняват компресия на хиазмата в нейната централна част, където се кръстосват всички



Фиг. 14

назални влакна – горноназални, долноназални, както и назалните влакна на папиломакулените снопчета (фиг. 14). Увреждане на централната част на хиазмата води до поява на пълни битемпорални хемианопсии (фиг. 15). Имайте предвид, че посочената схема е една обучителна, изчистена схема, с цел по-ясна демонстрация на разпределението на влакната в хиазмата и дефектите, получени при тяхното увреждане. В реалния живот такъв идеален вариант на пълни битемпорални хемианопсии е по-скоро рядкост. В областта на хиазмата различните влакна от ретините са подредени по определен начин освен в на-



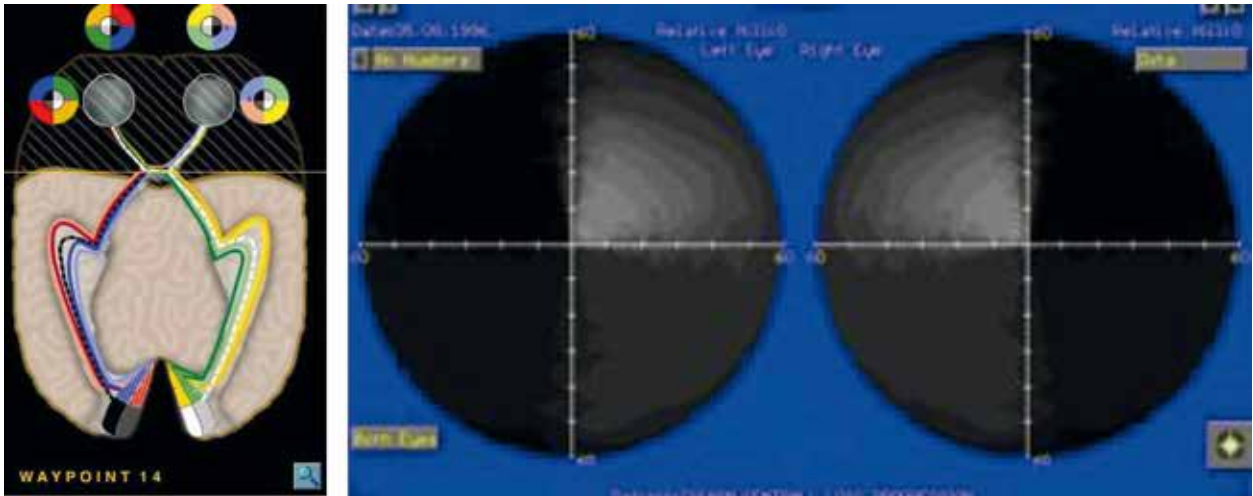
Фиг. 15

правление отпред назад и в направление отдолу нагоре. Долноназалните влакна лежат най-ниско в структурата на хиазмата (фиг. 14, червена стрелка). По-срединно се разполагат назалните влакна на папиломакулените снопчета (фиг. 14, синя стрелка) и най-горе се локализируют влакната от горноназалните ретини (фиг. 14, жълта стрелка). Когато един хипофизен аденом притисне хиазмата, компресията започва отдолу нагоре, при което последователно се засягат първо долноназалните влакна, след това назалните влакна на папиломакулените снопчета и накрая горноназалните влакна. Ето защо първите прояви на дефекти са непълни горнотемпорални квадрантопсии, без ангажиране на макулената област в зрителното поле (фиг. 13). Следва разширяване на дефекта с обхващане и на централните зони на полето, поради въвличане в процеса и на назалните папиломакуленни влакна и накрая се появява и отпадане на долнотемпоралните квадранти, причинена от компресията на горноназалните влакна, разположени най-високо и най-назад в хиазмата. Оформят се постепенно пълните битемпорални хемианопсии (Фиг. 15). Очевидно е, че в зависимост от размера на тумора и скоростта на прогресия, както и давността му, ще се наблюдават различни по площ и вид битемпорални лезии в зрителните полета, защото ще има обхващане на различен брой влакна във вертикална и в предно-задна посока от хиазмата. Едно е важно да отбележим. Хипофизните аденоми причиняват битемпорални дефекти, започващи винаги от горнотемпоралните квадранти, защото притискат хиазмата отдолу нагоре. Това правило ни помага да направим диференциална диагноза с други тумори като краниофарингеоми, при които локализацията им най-често е супраселарна. Те също причиняват битемпорални дефекти, но компресията на хиазмата върви отгоре надолу, поради което първите отпадания в зрителните полета имат характер на долни битемпорални квадрантопсии, защото се засягат първо горноназалните влакна от ре-

тините, локализиращи най-отгоре и най-отзад в хиазмата (Фиг. 14, жълта стрелка). Важно е да се отбележи, че обикновено аденомите на хипофизата трябва да надхвърлят размер 1 см, за да причинят отпадания в зрителните полета. Дефектите са винаги битемпорални. Ако компресията от аденома е по срединната линия на хиазмата, дефектите са по-симетрични. Ако притискането от тумора става по-странично, симетрията между дефектите се нарушава. Хипофизните аденоми могат да причинят коварни отпадания в зрителните полета, затова при съмнение е необходимо незабавна консултация с неврохирург и провеждане на образна диагностика.

Фиг. 16. демонстрира прогресията на отпаданията в зрителните полета при нарастване на размера на хипофизните аденоми. Споменахме, че първоначално се засягат горнотемпоралните зрителни полета, след тях и долнотемпоралните. Ако туморът нараства по площ, компресира все повече влакна от хиазмата. Първите, които се въвличат в процеса след горноназалните влакна (съответни на долнотемпоралните квадранти), са горнотемпоралните влакна (съответни на долноназалните квадранти). Горнотемпоралните влакна (Фиг. 17, влакната оцветени в тъмно синьо и в светлосиньо, посочени съответно със синя и зелена стрелка) са разположени в съседство с горноназалните влакна (светлосини и тъмнозелени) и по-медиално от долнотемпоралните (фиг. 17, влакната оцветени в червено и светложълто)

Затова след появата на битемпорални хемианопсии отпадат постепенно и долноназалните квадранти, заради обхващане от процеса и на горнотемпоралните влакна. Фиг. 18 разкрива постепенно обхващане на различните групи влакна според размера на аденома. При лезия с размер и локализация на жълт кръг имаме непълни горни битемпорални квадрантопсии, заради засягане само на долноназалните влакна. При лезия с размер и локализация на син кръг – пълни битемпорални хемианопсии. Засягат се

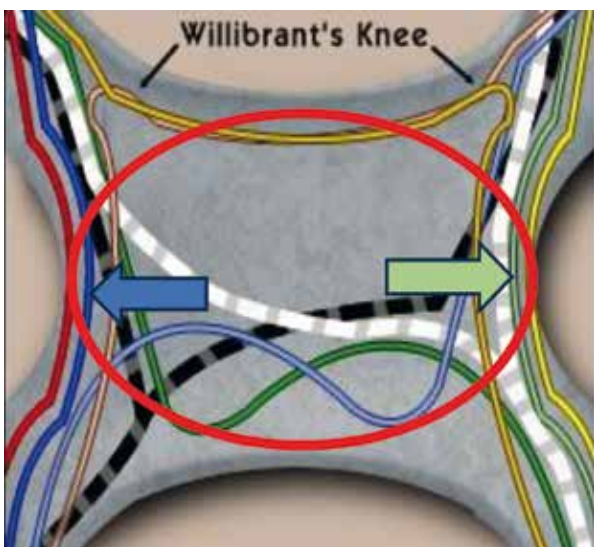


Фиг. 16

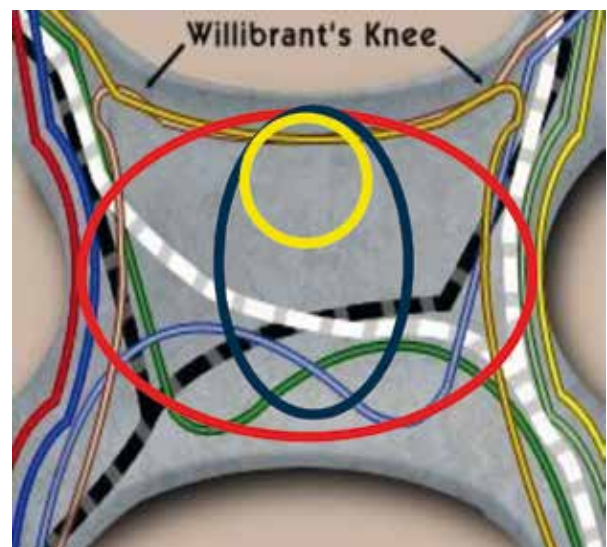
долноназалните, горноназалните влакна и назалните влакна на папило-макулното снопче. При лезия с размер и локализация на черевен кръг – отпадане в три квадранта от зрителното поле: горнотемпорални, долнотемпорални и долноназални. Обхващат се горни и долни назални влакна, назалните влакна на папило-макулното снопче и горните темпорални влакна. Логично е да се предположи, че ако туморът нарастне още по размер и обхване и долнотемпоралните влакна, ще настъпи пълна слепота при пациента, защото ще отпаднат и последните останали зрящи горноназални квадранти.

Хипофизните аденоми не са единствените тумори, които могат да засегнат хиазмата. Те причиняват компресия на хиазмата отдолу. Менингиоми, краниофарингеоми, глиоми и аневризми също могат да причинят увреждане на хиазмата, като някои от тях я компресират отгоре или странично.

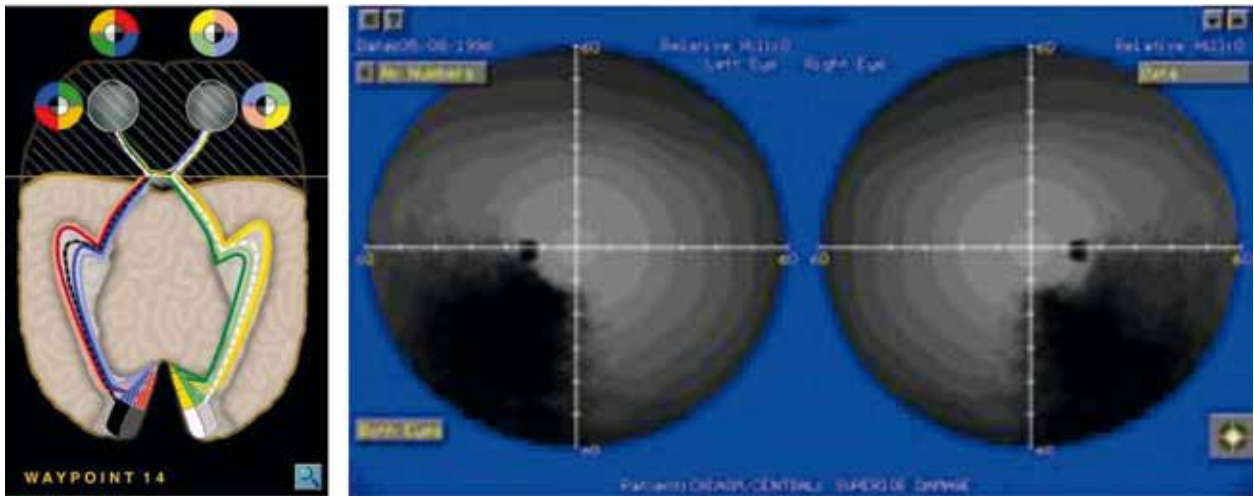
При компресия на хиазмата отгоре, прясъща за краниофарингиомите, първите засегнати влакна са горноназалните, поради което отпадат първо долнотемпоралните зрителни полета (Фиг. 19). В зависимост от това дали лезията е по срединната линия на хиазмата или асиметрична се определя степента на



Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19

симетрия между дефектите в двете зрителни полета, както и при аденомите на хипофизата.

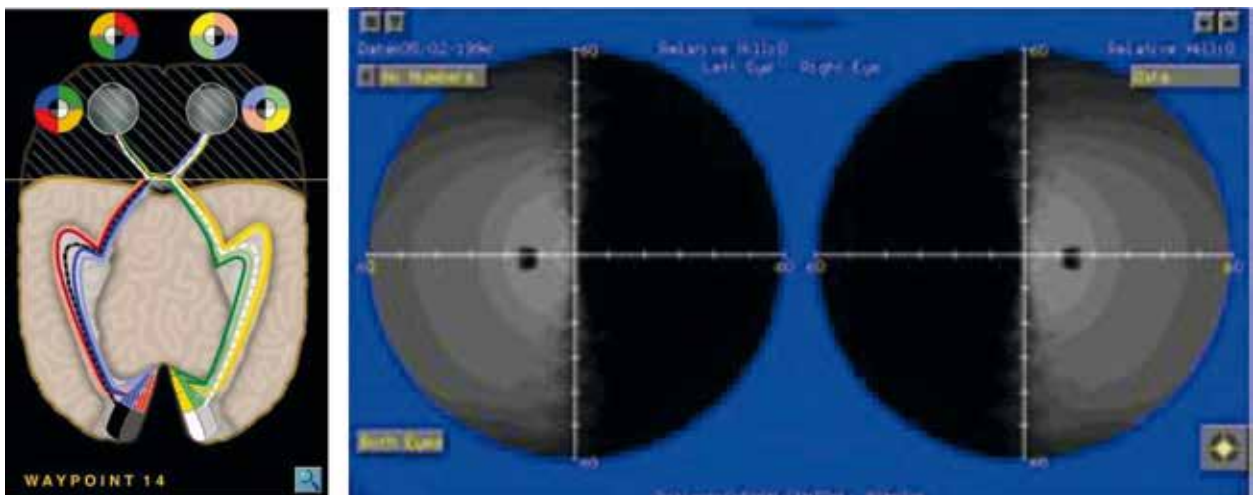
Темпоралните влакна – горни и долни от двете очи, не се кръстосват в хиазмата, а преминават латерално от двете страни на хиазмата. Вътрешните каротидни артерии се разполагат в непосредствена близост до латералните отдели на хиазмата.

Увреждания на каротидните артерии, най-често аневризми, могат да причинят притискане на хиазмата откъм латералните влакна, в резултат на което се наблюдават биназални дефекти в зрителните полета (фиг. 20). Строгата симетрия на биназалните отпадания също не е присъща за тези случаи. Ако при тези пациенти се изследва само централното

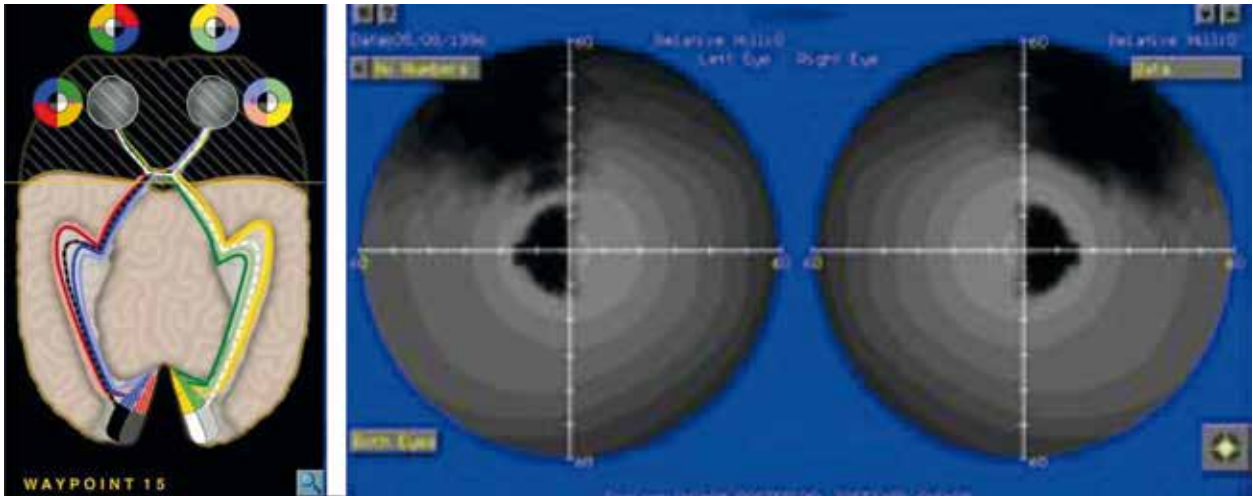
зрително поле, находката може да се обърка с назални отпадания, дължащи се на глаукома.

Задна част на оптичната хиазма

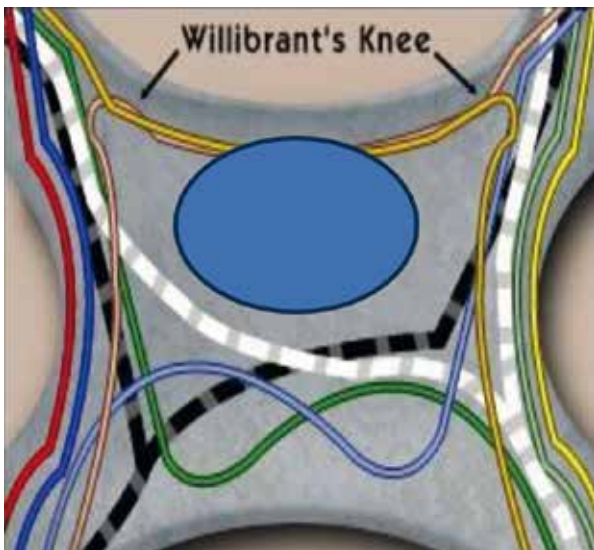
Споменахме, че оптичната хиазма при пациенти с по-дълги оптични фасцикули може да бъде леко изместена назад спрямо позицията на хипофизния аденом и той да причини притискане в предните отдели на хиазмата. Обратно явление се наблюдава при пациенти с по-къси оптични нерви. В тези случаи хиазмата е изтеглена леко напред спрямо аденома и той причинява компресия главно върху средните и задните ѝ отдели, като компресира влакната в посока отдолу нагоре. В резултат могат да се наблюдават дефекти като битем-



Фиг. 20



Фиг. 21

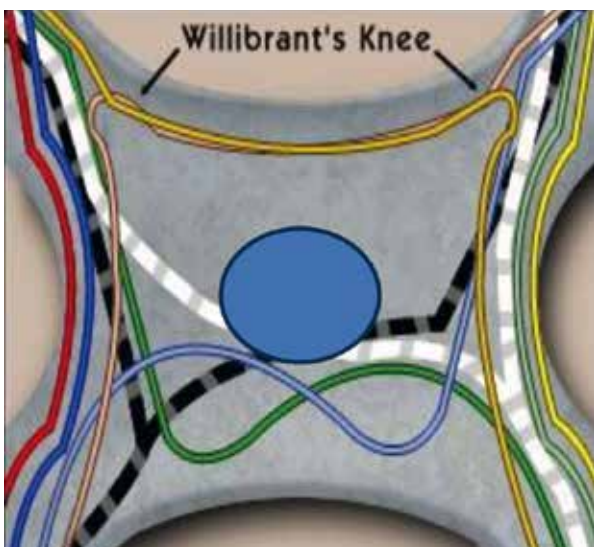


Фиг. 22

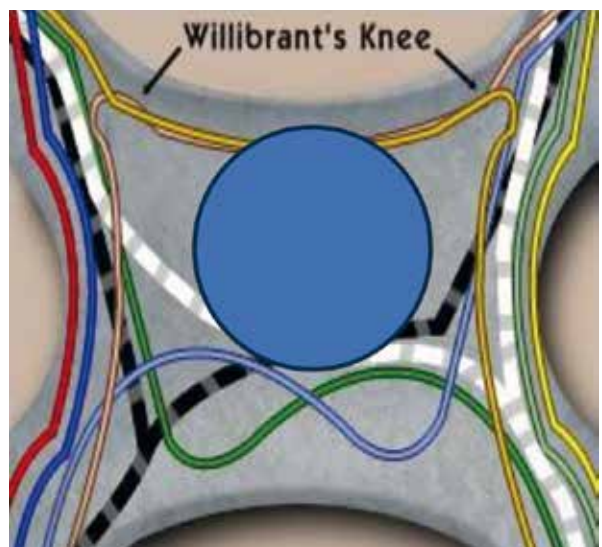
порални непълни квадрантопсии, ако се ангажират в процеса само долноназалните влакна (фиг. 22), разположени на широка площ в предно-средната долна част на хиазмата.

Могат да се наблюдават и само централни битемпорални хемианопсии (фиг. 21, фиг. 23), ако се засегнат назалните влакна на папиломакулените снопчета, които се кръстосват в задните срединни отдели на хиазмата. Може да се наблюдават и комбинирани дефекти, както е показано на фиг. 21, при локализация на процеса, водеща до едновременна компресия на долноназалните влакна и на назалните влакна на папиломакулните снопчета (фиг. 21, фиг. 24).

Следва продължение



Фиг. 23



Фиг. 24

Съвременни разбирания за патогенезата на първична откритоъгълна глаукома

Константина Кънчева^{1,2}, Зорница Златарова^{2,3}

1. СОБАЛ Бургас; 2. Медицински университет – Варна; 3. СБОБАЛ – Варна

Current understanding of the pathogenesis of Primary Open Angle Glaucoma

K.Kanchva^{1,2}, Z.Zlatarova^{2,3}

1. Eye Hospital – Burgas; 2. Medical University of Varna; 3. Eye Hospital – Varna



Резюме

Цел: Да се предостави обобщение на актуалните литературни данни относно патогенетичните теории за развитието на заболяването първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ).

Методи: През м. март 2023 г. беше извършен литературен обзор с помощта на инструмента за разширено търсене в PubMed. Използван е определен алгоритъм за търсене: „глаукома“ (glaucoma) или „вътреочно налягане / ВОН“ (intraocular pressure) заедно с ключови думи: дегенерация на ретинални ганглийни клетки (retinal ganglion cell degeneration), апоптоза на ретинални ганглийни клетки (retinal ganglion cell apoptosis), глутаматна екситотоксичност (glutamate excitotoxicity), оксидативен стрес (oxidative stress), митохондриална дисфункция (mitochondria dysfunction), блокада на аксоналния транспорт (axonal transport block), липса на невротрофични фактори (neurotrophic factors deficiency), възпаление / невровъзпаление (inflammation / neuroinflammation), хипоксия / исхемия (hypoxia / ischemia). Резултатите са ограничени до проучвания, написани на английски език и публикувани през периода между 2010 – 2023 г.

Резултати: Резултатите са разделени по групи патогенетични теории и механизми, а именно механична теория, съдова теория, имунологична теория и факторите: митохондриална дисфункция, промени в аксоналния транспорт, оксидативен стрес, екситотоксичност, медирана от глутамат, провъзпалителни цитокини.

Заклучение: От наличните данни в научната литература става ясно, че в последните десетилетия има много нови разкрития относно патогенезата на мултифакторното заболяване ПОЪГ. Въпреки това все още не е напълно известно по какъв начин тези патогенетични механизми могат да бъдат терапевтично контролирани. Необходими са

допълнителни предклинични и клинични проучвания, които да докажат ролята на факторите, водещи до развитие и прогресия на заболяването.

Ключови думи: глаукома, етиология, патогенеза, патогенетични механизми.

Abstract

Aim: To provide a summary of current literature data regarding pathogenetic theories for the development of Primary Open Angle Glaucoma (POAG).

Methods: A literature review was performed in March 2023 using the PubMed Advanced Search tool. A specific search algorithm was used: „glaucoma“ or „intraocular pressure“ together with keywords: retinal ganglion cell degeneration, retinal ganglion cell apoptosis, glutamate excitotoxicity, oxidative stress, mitochondria dysfunction, axonal transport block, neurotrophic factors deficiency, inflammation/neuroinflammation, hypoxia/ischemia. Results were limited to studies written in English and published between 2010 and 2023.

Results: The results are divided by groups of pathogenetic theories and mechanisms, namely Mechanical theory, Vascular theory, Immunological theory, and the factors: mitochondrial dysfunction, changes in axonal transport, oxidative stress, excitotoxicity mediated by glutamate, pro-inflammatory cytokines.

Conclusion: From the data available in the scientific literature, becomes clear that in recent decades there have been many new discoveries regarding the pathogenesis of the multifactorial disease Primary Open Angle Glaucoma. It is still completely unknown how these pathogenetic mechanisms could be therapeutically addressed up to date. Additional preclinical and clinical studies are needed to demonstrate the role of factors leading to the development and progression of the disease.

Keywords: glaucoma, etiology, pathogenesis, pathogenetic mechanisms

Въведение

Глаукомата е хронично мултифакторно невродегенеративно заболяване, водещо до необратима слепота. Етиологията на първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) включва множество рискови фактори, сред които водещ е повишеното вътреочно налягане (ВОН). Останалите са: възраст, съдова дисрегулация, генетично предразположение и др. Все още патогенезата на заболяването, както и факторите, отговорни за неговата прогресия, не са напълно изяснени, но се коментират биомеханични, съдови, метаболитни, окислителни или възпалителни процеси, които са взаимосвързани (32). В настоящата статия ще разгледаме по-обобщено горепосочените патогенетични механизми.

Ретиналните ганглийни клетки (РГК) образуват най-вътрешния слой на невросензорната ретина и са последните клетки на невронната мрежа в окото, които обработват зрителните стимули. Техните аксони образуват зрителния нерв, който провежда зрителната информация под формата на импулси към централната нервна система (ЦНС). РГК имат важна и незаменима роля в процеса на зрителното възприятие и тяхното увреждане води до необратима загуба на зрение, каквато се наблюдава при напреднала глаукома (13).

Експерименталните проучвания показват, че загубата на РГК при глаукома е изключително сложен процес, предизвикан от различни молекулярни механизми. Независимо от отключващия фактор, крайният резултат е процес на програмирана клетъчна смърт – апоптоза (26). Днес е известно, че глаукомата е заболяване, което освен засягане на очните структури, води и до трансинаптична дегенерация в постретиналните зрителни пътища (21).

Патогенетичните фактори, които въздействат върху ганглийните клетки на ретината и причиняват апоптоза, са: оксидативен стрес (24), възпаление (29), ексцитотоксичност (45), съдово увреждане и хипоксия (12), глиална дисфункция (27), променен аксонален транспорт (16) и други. С времето става ясно, че те не причиняват развитието на глаукома самостоятелно, а по-скоро действат комплексно, като всеки от тях има специфичен принос за увреждането на аксоните на ганглийните клетки на ретината (36).

Някои теории относно механизмите за развитието на глаукома са добре проучени и за тях в достъпната научна литература се откриват редица публикации. Към водещите теории можем да отнесем механичната, съдовата и имунологичната.



Фиг. 1. Фактори, допринасящи за увреда на РГК при ПОЪГ

ВИДОВЕ ПАТОГЕНЕТИЧНИ ТЕОРИИ

Механична теория

Повишеното ВОН е добре познат рисков фактор за глаукома и единственият, който може да бъде повлияван. Механичната теория подчертава значението на компресията на аксоналните влакна в предната част на зрителния нерв, с последващото деформиране на структурите на lamina cribrosa и прекъсване на аксоплазмения поток, което води до смърт на РГК (19). В основата на механичната теория за развитие на глаукома е влиянието на трансламинарния градиент върху физиологията на аксона (36). Доказано е, че глиалните клетки могат директно да регистрират свързаното с ВОН механично напрежение чрез механочувствителни йонни канали (32).

Съдова теория

Според съдовата теория глаукомата се развива като следствие от недостатъчно кръвоснабдяване на зрителния нерв поради повишено ВОН или други рискови фактори. (36). Това води до интраневрална хипоксия и исхемия на РГК и техните аксони. Има много клинични доказателства, че съдовата дисрегулация при глаукома е един от основните патологични процеси, които се наблюдават както в окото, така и системно. Установена е връзка между сърдечносъдовите заболявания, вазоспастичните състояния и развитието на глаукома (12, 36).

Основната причина за нарушения очен кръвоток все още не е известна с точност. Повишеното съпротивление на кръвния ток (напр. при артериосклероза), намаленото перфузионно налягане (напр. при системна хипотония или вазоспастичен синдром) и повишен вискозитет на кръвта (36), както и механичното притискане на съдовите стени (19) са сред предполагаемите причини. Нарушената физиологична хемодинамика в областта на зрителния нерв се счита за едно от главните звена в патогенезата на глаукомата. Рискът за появата и развитието ѝ допълнително се

увеличава от факта, че кръвоснабдяването на нерва се извършва от крайни артериални окончания. При исхемия на нерва се стимулира продукцията на астроцити и микроглиен туморен фактор, който предизвиква апоптоза на ганглийни клетки (12, 32).

Имунологична теория

Хомеостазата и оцеляването на РГК зависят от добре функционираща имунна система. При глаукома се наблюдават процеси, свързани с увреждане на имунната система, наблюдавани и при други невродегенеративни заболявания на ЦНС (36). Сред различните имунни отговори в серума на пациенти с глаукома са открити антитела срещу ендогенни антигени като протеини на топлинен шок (heat shock proteins – HSP). Топлинно шок-вите протеини са клас функционално сходни белтъци, чиято експресия се усилва при повишена температура или при стрес – при инфекции, възпалителни заболявания, интоксикация, хипоксия и др. Първоначално те са идентифицирани като „белтъци на стреса“ с антиапоптотични свойства. Повишението им се дължи на експресията на гени в човешкия организъм, която се отключва при състояние на стрес. В начален етап те имат протективна роля за клетката от увреждане, но на по-късен етап участват в развитието на имунен отговор, който от своя страна води до прогресия на заболяването (34). При глаукома са описани и други процеси, свързани както с вродения, така и с адаптивния имунитет (16, 29, 36).

ВИДОВЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ ФАКТОРИ

Митохондриална дисфункция

Митохондриите заемат централно място в регулацията на апоптозата на РГК, дегенерацията на аксоните и възпалителните реакции. При глаукома се наблюдава увредена митохондриална структура и функция, причинени от енергиен дефицит, оксидативен

стрес и калциев дисбаланс (32). Промените в аксоналния транспорт, наблюдавани при глаукома, могат да доведат до недостиг от невротрофични фактори, както и до прогресия на митохондриалната недостатъчност. От своя страна недостигът на митохондриална енергия може допълнително да компрометира аксоналния транспорт като енергозависим клетъчен процес (2). Затваря се порочен кръг от процеси.

Митохондриалният енергиен дефицит е признат като основен елемент на невродегенеративната патология при глаукома (3,22). Високите енергийни нужди на РГК, които притежават дълги аксони и изключително активен метаболизъм, ги правят особено уязвими към енергийна недостатъчност, причинена от митохондриална дисфункция. Допълнителен недостиг на енергийни субстрати се получава поради възрастово намалените енергийни резерви, повишения биомеханичен стрес върху капилярите, свързан с ВОН, или независеща от ВОН съдова дисрегулация, като по този начин комплексно се увеличава енергийният дефицит в РГК (32, 39).

От една страна, митохондриите с нарушена функция са източник за генериране на свободни радикали и производството на реактивни кислородни форми (Reactive oxygen species – ROS) и причиняват оксидативен стрес. От друга страна, има възрастово обусловено понижаване на вътрешния антиоксидантен капацитет. При глаукома оксидативният стрес доказано нарушава преживяемостта на РГК (19, 24). Вследствие на митохондриалната дисфункция се получава дисбаланс в никотинамид аденин динуклеотид (NAD) и калций хомеостазата, които са важни елементи за преживяемостта на невроните. Невродегенеративните последици от оксидативния стрес в РГК включват окисляване на клетъчни макромолекули, модулиране на протеиновата функция чрез редокс модификации (19, 24, 32) и стимулиране на невродегенеративно възпаление (16, 33). Допълнително невродегенеративно последици от митохондриал-

ната дисфункция и калциевата дисрегулация при глаукома е клетъчното разграждане чрез автофагично активиране. Автофагията е физиологичен процес за адаптиране към клетъчен стрес и недостиг на хранителни вещества. Дисфункцията на тази клетъчна система може също да бъде причина за дегенерация на аксони и смърт на РГК при животински модели на глаукома (16, 23).

Калциевата дисрегулация и редокс дисбалансът са общи последици от увредените митохондрии и стрес на ендоплазмения ретикулум. Специфичният отговор на ендоплазмения ретикулум, наречен още отговор на разгънатия протеин, има за цел възстановяване на протеини и целенасочено разграждане на неправилно нагънати протеини, за да се запази клетъчното оцеляване и функция (32). При продължителен стрес ендоплазмения ретикулум може също да се превърне в потенциален тригер за дегенерация на РГК, което се наблюдава при хора (41) и животински модели с глаукома (44).

Също така е важно да се има предвид, че при глаукомната невродегенерация съществува зависимост между митохондриалната дисфункция и възпалението. При глаукома се наблюдава и митохондриално-медирано възпалително активиране, което включва повишено генериране на ROS (18, 19). Дисфункционалните митохондрии не само увеличават чувствителността на РГК към възпалително увреждане, но и могат да стимулират глиални възпалителни реакции (32). Експериментални наблюдения при модели на глаукома показват, че оксидативният стрес стимулира производството на глиални цитокини. Провъзпалителните цитокини допълнително увреждат митохондриите (1, 19, 32), засилват митохондриалната недостатъчност (35), а оттам и невродегенеративните последици.

Следователно митохондриалната дисфункция е в основата на множество патогенни процеси на глаукомната невродегенерация. Проучвания, насочени към запазване и възстановяване на митохондриалната функ-

ция и клетъчния метаболизъм, със сигурност представляват интерес за разработване на нови терапевтични стратегии (32).

Промени в аксоналния транспорт

Аксоналният транспорт е от съществено значение за нормалната преживяемост и жизнеспособност на невроните, както и за поддържането на метаболитния баланс и невротрансмисията. Нарушенията в аксоналния транспорт причиняват невродегенеративни заболявания като болестта на Алцхаймер, деменция, болест на Паркинсон, болест на Huntington, глаукома и други (11, 36). Аксоналният транспорт се разделя на anterograden и retrograden. При anterogradния се пренасят вещества от тялото на неврона към крайните окончания на аксона му. Anterogradният транспорт осигурява снабдяване на дисталната част на неврона с новосинтезирани протеини, липиди и други компоненти, необходими за поддържане на синаптичната активност. Retrogradният транспорт представлява движение на веществата от крайните окончания на аксона към тялото на неврона. Той е от ключово значение за премахване на стареещите протеини и други вещества, които се отделят в резултат от разграждането на медиаторите.

Първоначално при глаукомната невродегенерация се наблюдава дефицит в anterogradния, а впоследствие и в retrogradния аксонален транспорт на РГК. Причина за това са дълготрайни вредни фактори като ниски нива на кислород или енергия, наличие на невротоксини и възпалителни цитокини и др. (9, 25). Въпреки наличието на цитоскелетни и/или протеинови аномалии, както и метаболитни дефицити, аксоналната функция не се уврежда веднага и изцяло (9). Прогресивната аксонална транспортна блокада е отговорна за липсата на трофичен сигнал (напр. невротрофични фактори), което играе съществена роля за загубата на РГК (36).

Невротрофините (NTs) са семейство ендогенни сигнални полипептиди с множество

функции както на ниво периферна, така и на централната нервна система. Те се синтезират от невроните и клетките на глията и способстват за пролиферацията и диференциацията, поддържат жизнеспособността и функционалността на невроните и модулират синаптичното предаване. Има четири невротрофини, а именно нервен растежен фактор (Nerve Growth Factor – NGF), мозъчен невротрофичен фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF), невротрофин NT-3 и невротрофин NT-4/5 (15).

Сред невротрофините BDNF изглежда особено важен за оцеляването на РГК. Освен че се произвежда от самите ганглийни клетки и от астроцитите на ретината и участва в anterogradния транспорт, той също има роля в retrogradния аксонален транспорт (6,15,36). Предишни проучвания на животински модели с индуцирана глаукома показват, че очната хипертензия е отговорна за възпрепятстване на retrogradния аксонален транспорт на зрителния нерв чрез засягане на разпределението както на BDNF, така и на рецептора му TrkB и по този начин насърчава смъртта на РГК (6). Загубата на РГК, предизвикана от повишено ВОН, може да се обясни и по друг начин. В някои случаи промените както в иРНК, така и в протеина на NT-рецепторите благоприятстват активирането на p75-медиацияния проапоптоичен сигнал, което води до промяна на ефектите на невротрофините върху оцеляването на ганглийните клетки (6, 7, 36).

Друг невротрофичен фактор с есенциална роля е ciliary neurotrophic factor (CNTF). Той се произвежда от различни клетки в ретината, особено от Мюлеровите клетки и е отговорен за оцеляването както на фоторецепторите, така и на ганглийните клетки и е способен да стимулира регенерацията на аксони (31). Защитната роля на CNTF за поддържане на зрението е изяснена чрез анализ на вътреочната течност на пациенти с ПОЪГ, при които тежестта на заболяването корелира с намаляване на нивата на CNTF (31). Друг важен фактор е glial cell line-derived

neurotrophic factor (GDNF), който действа индиректно, стимулирайки оцеляването на фоторецепторите. А на ниво Мюлерови клетки GDNF е способен да усилва генната експресия на транспортера на глутамат/аспартат (GLAST), което е от съществено значение за защитата на РГК (7).

Проучвания демонстрират благоприятни резултати от прилагането на невротрофините с цел защита на РГК в модели на глаукома (8). Проведени са клинични проучвания, които тестват невропротективния потенциал на невротрофините при пациенти с глаукома, използвайки капсулирани клетъчни импланти за осигуряване на интравитреално продължително освобождаване на разтворим CNTF или капки за очи за директно добавяне на NGF (32).

Оксидативен стрес

Структурната и функционалната цялост на ретината, като една от най-метаболично активните тъкани, се осигурява от редовно и богато снабдяване с кислород (36). Оксидативният стрес в най-простата му форма се отнася до дисбаланса на свободните радикали и антиоксидантните системи в тялото, което може да доведе до увреждане на тъканите. Това касае особено структури с повишен метаболитен обмен, към които се причислява и ретината. Реактивните кислородни форми (ROS) са основен източник на оксидативен стрес и включват свободни радикали като супероксиден анион (O_2^-), хидроксилен радикал, липиден радикал и азотен оксид (NO). Неконтролираното производство на ROS може да доведе до клетъчно увреждане, некроза или апоптоза чрез окисление на макромолекули като протеини, липиди, ядрена ДНК или митохондриална ДНК (19, 24, 32, 33, 36).

Признато е, че оксидативният стрес е важен механизъм за клетъчна смърт при невродегенеративни заболявания, включително глаукома (19, 36). Има множество ензимни системи, които произвеждат ROS в клетки-

те на бозайниците, а само четири ензимни системи са отговорни за тяхното отстраняване – NADPH оксидаза, ксантин оксидаза, несвързана NO синтаза и митохондриалната електротранспортна верига (36). В литературата се намира повече информация за ролята на оксидативния стрес, генериран от митохондриалната електротранспортна верига, в сравнение с другите ензимни системи, тъй като през последните години бяха проведени изследвания върху биоенергийните процеси на аксоните на РГК (4, 17).

Консумацията на кислород от ганглийните клетки на ретината е изключително висока: всяка от тях консумира 4.68×10^8 АТФ молекули/sec (4). РГК са в състояние да поддържат значителния енергиен разход поради изобилието от митохондрии. Ролята на митохондриите в поддържането на синаптичната цялост и в защитата на РГК от увреждане се състои в осигуряване на достатъчното снабдяване с АТФ (17). Има доказателства, че митохондриалната дисфункция може да активира NADPH оксидазата (17, 32). В допълнение към митохондриите, NADPH оксидазата е основен източник на ROS (19, 32) и един от основните източници на оксидативен стрес при очни заболявания на ретината като исхемична ретинопатия и макулна дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ) (5, 32, 36). Има седем изоформи на NADPH оксидаза (36), които са широко изследвани при сърдечносъдови заболявания, възпаление и фиброза (5) и е доказано, че получените ROS регулират много клетъчни процеси, включително пролиферация, миграция и диференциация (36). Сред тези изоформи NOX1, NOX2, NOX4 са най-изследваните в очната патология. Известно е, че ензимната активност на NOX може да бъде стимулирана, например хипоксията индуцира експресия на NOX1 и производство на ROS при условия на ниска глюкоза, за да причини апоптоза на РГК (5). Доказано е също, че провъзпалителният цитокин TNF α причинява NOX2-зависима продукция на ROS в микроглията (32, 36).

Плазменото ниво на глутатион (GSH), основен клетъчен антиоксидант за ретината, е намалено при пациенти с глаукома, доказвайки намалената антиоксидантна защита (14). GLAST, заедно с Glutamate Transporter 1 (GLT-1), разположен в биполярните клетки, и Excitatory Amino Acids Carrier 1 (EAAC1) в невроните на ретината, включително РГК, са единствените механизми за отстраняване на глутамат от извънклетъчното пространство в ретината, като по този начин предотвратяват ексцитотоксично увреждане на невроните на ретината (36). Освен това GLAST е важен и за синтеза на глутатион.

Следователно глутаматните транспортери имат важна роля в намаляването на ексцитотоксичното и оксидативното увреждане на клетките. Насочването към намаляване на оксидативния стрес в ретината може да бъде нова терапевтична стратегия за глаукома.

Ексцитотоксичност, медирана от глутамат

Ексцитотоксичността произлиза от английската дума „excitotoxicity” – токсичност, развиваща се при възбуждане, и е водещ механизъм на некротичния и апоптозен процес при много невродегенеративни нарушения. Глутаматът е най-разпространеният възбуждащ невротрансмитер в ЦНС на бозайниците и също така участва в повечето възбудни невротрансмисии. Нивата на глутамат са строго контролирани. Всеки дисбаланс, независимо дали става въпрос за твърде повишени или твърде намалени нива на невротрансмитера, може да компрометира здравето и комуникацията на нервните клетки и може да доведе до увреждането и смъртта им (29, 36, 45).

Глутаматът в ЦНС се намира главно вътреклетъчно. По време на синаптичното предаване той се свързва основно с лиганд-зависими йонотропни глутаматни рецептори (iGluRs), които се класифицират в две групи: N-метил D-аспартат (NMDA) рецептори и не-NMDA рецептори. NMDA рецепторите са от съществено значение за оцеляването на нев-

роните (36). При потенциал на мембраната в покой глутаматът не може да активира NMDA рецепторите поради контролен механизъм, състоящ се от магнезиеви йони (Mg^{2+}), който блокира вътреклетъчния приток на натриеви (Na^+) и калциеви йони (Ca^{2+}). При невронна деполяризация блокадата от Mg^{2+} се губи, което позволява NMDA рецепторите да бъдат активирани от глутамат и също така позволява притока на Na^+ и Ca^{2+} , както и изтичане на калиеви йони (K^+) (32, 36).

Повишаване на екстрацелуларната концентрация на глутамат може да се наблюдава при няколко патологични състояния (напр. исхемия/реперфузионно увреждане, оксидативен стрес, възпаление и в резултат на стареене) поради намалена активност на системата за поемане/транспортиране на глутамат (36). Изобилието от глутамат на свой ред води до увреждане на нервната тъкан, което може да промени физиологичните ѝ функции. Освен това, тъй като TNF α увеличава експресията на глутаминаза върху астроцитите, той също е отговорен за увеличаване на количеството глутамат. (20) Прогресивното натрупване на глутамат в извънклетъчното пространство води до глутаматна ексцитотоксичност. Следователно ексцитотоксичното увреждане се отнася до състояние, при което йонната хомеостаза се губи поради свръхстимулация на NMDA рецептор от глутаматергична невротрансмисия. Тъй като такава увреждане води до клетъчна смърт, то е предложено като възможен механизъм, участващ в невродегенеративни състояния, включително Алцхаймер и глаукома (36, 45).

Все повече доказателства обаче сочат, че произтичащият впоследствие масивен приток на Ca^{2+} в постсинаптичните неврони води до активиране на протеазата, киназата, ендонуклеазата, липооксигеназата, фосфолипаза A2 и др., които чрез серия от молекулярни модификации, като увреждане на клетъчната мембрана, освобождаване на ROS и митохондриална дисфункция от своя страна водят до клетъчна смърт (37). Така т.нар. „калциево претоварва-

не“ се явява ключов момент в реализирането на токсичния ефект на глутамата (18).

Блокирането на каскадата на ексцитотоксичност на глутамат, като намеса в освобождаването му или блокирането на неговия рецептор, представлява потенциална невропротективна стратегия.

Противовъзпалителни цитокини

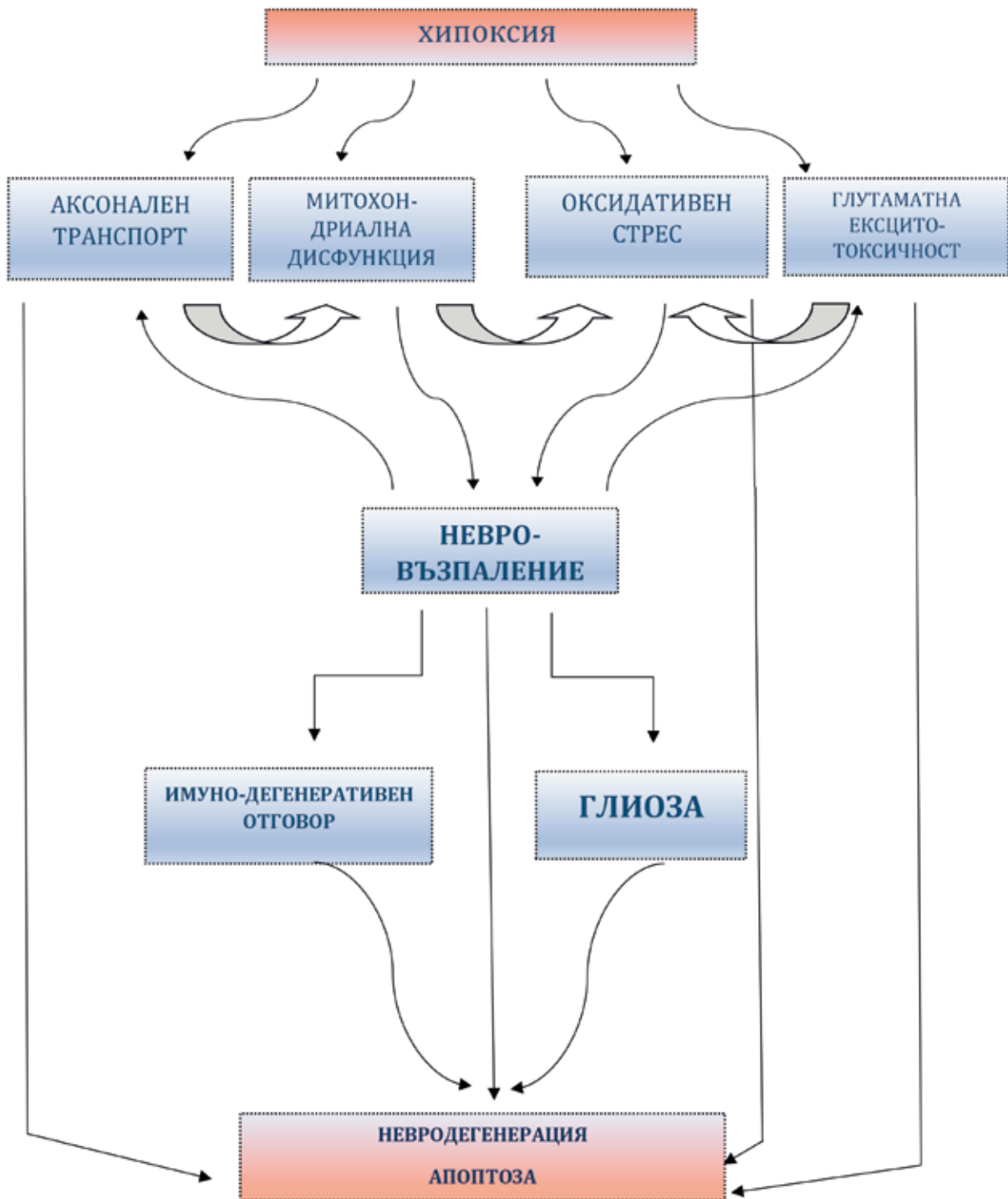
Възпалението е в основата на голямо разнообразие от физиологични и патологични процеси. То е клетъчен отговор на продължителни неблагоприятни условия, характеризиращ се с освобождаване на провъзпалителни цитокини/хемокини и тъканно увреждане (32, 36). Все повече доказателства предполагат, че оксидативният стрес и възпалението са основните фактори, включени в патогенетичните механизми, които водят до процеса на невродегенерация, установен при глаукома (18, 19, 36).

Производството на ROS масивно се увеличава при исхемичното увреждане с последваща повторна оксигенация при нормализиране на кръвотока, а това от своя страна стимулира увредените клетки да произвеждат възпалителни цитокини, като TNF α и интерлевкини (IL), както и съдов ендотелен растежен фактор (VEGF) и различни хемокини (32, 38). Освен това задействането на остър или хроничен възпалителен отговор води до допълнителна инфилтрация в исхемичната тъкан от провъзпалителни медиатори през междуклетъчното пространство между съдовите ендотелни клетки (т.е. кръвно-ретинната бариера – BRB), което води до бърз микроглиален/моноцитен отговор и глиоза (38). При нормални условия BRB е функционална невроаскуларна структура, която предотвратява натрупването на екстрацелуларна течност чрез специфични плътни клетъчни контакти (3) и поддържа ретината като имуно-привилегировано място, като по този начин спира преминаването на имунни и възпалителни компоненти (42). При глаукома наличието на чужди/автоантигени или повишено ВОН води

до невровъзпаление чрез сигнални пътища както на Toll-подобен рецептор (TLR), така и на рецептор на тумор некротичен фактор (TNFR), глиалното NF- κ B активиране и сглобяването на инфлазобен комплекс (32, 41). Полученото увеличение на възпалителните медиатори (т.е. системата на комплемента) и секрецията на цитокини (т.е. TNF α) са отговорни за намалената ефикасност на BRB. Образуването на оток, от своя страна, нарушава функционирането на околните клетки чрез компресия (42). Освен това увеличаването на VEGF и протеините на топлинния шок води до активиране на адаптивен имуен отговор и, следователно, разрушаване на BRB (34, 42).

В хода на процеси, свързани с остаряване, като МДСВ и глаукома, има достатъчно доказателства, че Т лимфоцитната инфилтрация причинява активиране на микроглията и дегенерация на РГК (28). Предишни проучвания показват разлики в Т-клетъчните подгрупи между кръвни проби на глаукомноболни пациенти и здрави индивиди (43), което води до предположението, че Т-лимфоцитите могат да участват в иницирането и прогресирането на някои глаукомни лезии (36).

Понастоящем нови експериментални доказателства ясно показват ролята, която имат глиалните клетки, заедно с дендритните клетки и нахлуващите моноцити в задействането на адаптивния имунитет по време на глаукомното невровъзпаление. Такива условия, благоприятстващи взаимодействието между глията и Т-клетките, засилват имунния отговор и водят до имуно-дегенеративен отговор (28, 32). Освен това изглежда, че някои протеини, принадлежащи към системата на комплемента, включително C1q, C3 и C4, са регулирани както в главата на зрителния нерв, така и във вътрешния плексиформен слой в ранните етапи на глаукомната дегенерация (40). Увеличаването на активирането на комплемента е свързано с намалена преживяемост на РГК както при хора, така и при животински модели на глаукома, което предполага неговата решаваща роля в прогресията на заболяването



Фиг. 2. Взаимодействие между отделните патогенетични механизми

(10).

Глиалните възпалителни реакции могат да се проявят не само в ретината и главата на зрителния нерв, а и по целия зрителен път, което е установено чрез ядрено-магнитен резонанс на мозъка и функционално тестване на пациенти с глаукома (32). Реакциите на ас-

троцитите и микроглията могат дори да бъдат открити в контралатералните очи на модели на глаукома с нормално ВОН (30). Като се има предвид, че невровъзпалението може да доведе до увреждане на невроните в целия зрителен път, имуномодулацията би могла да бъде полезна стратегия за лечение (32).

От десетилетия учените се опитват да разгадаят причините за развитието и прогресията на ПОЪГ. Множество теории са били предлагани, сред които механичната, съдовата и имунологичната взимат превес в последните години. Сред редицата вече известни механизми, водещи до оптична невропатия, са митохондриалната дисфункция, промените в аксоналния транспорт и лишаването от невротрофични растежни фактори, оксидативният стрес, глутаматната ексцитотоксичност и активирането на имунологични и възпалителни процеси. Много трудно тези фактори биха могли да бъдат разграничени, по-скоро те са взаимосвързани. Промените в аксоналния транспорт водят до липса на невротрофини и митохондриална дисфункция, която води до оксидативен стрес и дисбаланс на калциевата хомеостаза. Те от своя страна имат значение за глутаматната ексцитотоксичност, която пък повлиява възпалителните и имунологични реакции и е свързана с калциевото претоварване, генерирането на оксидативен стрес и митохондриалната дисфункция. Резултатът от въздействието на този комплекс от механизми е стрес и впоследствие апоптоза на РГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенезата на глаукома и причините, които водят до нейното развитие и прогрес, са изключително комплексни и взаимосвързани. В последните десетина години има много нови разкрития и все още много неизяснени въпроси. Към момента терапевтичните възможности са ограничени до понижаването на ВОН, но с тях прогресията на заболяването не може да бъде предотвратена при всички случаи. Чрез по-доброто разбиране на мултифакторната патогенеза на това прогресивно невродегенеративно заболяване могат да бъдат разработени нови терапевтични възможности.

Литература:

1. Bader V, Winklhofer K. Mitochondria at the interface between neurodegeneration and neuroinflammation. *Semin Cell Dev Biol*, 2020; 99:163-71.
2. Barrientos S, Martinez N, Yoo S, et al. Axonal degeneration is mediated by the mitochondrial permeability transition pore. *J Neurosci*, 2011; 31:966-78.
3. Casson R, Chidlow G, Crowston J, et al. Retinal energy metabolism in health and glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2020; 10:100881.
4. Casson R, Chidlow G, Wood J. Estimate of the adenosine triphosphate requirement of human retinal ganglion cells. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019; 47:683-4.
5. Chan E, Liu G, Dusting G. Redox mechanisms in pathological angiogenesis in the retina: Roles for NADPH oxidase. *Curr Pharm Des*, 2015; 21:5988-98.
6. Chitranshi N, Dheer Y, Abbasi M, et al. Glaucoma Pathogenesis and Neurotrophins: Focus on the Molecular and Genetic Basis for Therapeutic Prospects. *Curr Neuropharmacol*, 2018; 16(7):1018-35.
7. Claes M, De Groef L, Moons L. Target-Derived Neurotrophic Factor Deprivation Puts Retinal Ganglion Cells on Death Row: Cold Hard Evidence and Caveats. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(17):4314.
8. Colafrancesco V, Parisi V, Sposato V, et al. Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *J Glaucoma*, 2011; 20:100-8.
9. Dengler-Criss C, Smith M, Inman D, et al. Anterograde transport blockade precedes deficits in retrograde transport in the visual projection of the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Front Neurosci*, 2014;8 doi: 10.3389/fnins.2014.00290.
10. Duarte J. Neuroinflammatory mechanisms of mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in glaucoma. *J Ophthalmol*, 2021; 2021:4581909.
11. Fahy E, Chrysostomou V, Crowston J. Impaired axonal transport and glaucoma. *Curr Eye Res*, 2015; 1-11.
12. Flammer J, Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J*, 2015; 6:21.
13. Fudalej E, Justyniarska M, Kasarek K, et al. Neuroprotective factors of the retina and their role in promoting survival of retinal ganglion cells: A Review. *Ophthalmic Res*, 2021; 64(3):345-55.
14. Gherghel D, Mroczkowska S, Qin L. Reduction in blood glutathione levels occurs similarly in patients with primary-angle or normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013; 54(5):3333-9.
15. Johnson T, Bull N, Martin K. Neurotrophic factor delivery as a protective treatment for glaucoma. *Exp Eye Res*, 2011; 93:196-203.
16. Kleesattel D, Criss S, Inman D. Decreased energy capacity and increased autophagic activity in optic nerve axons with defective anterograde transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015; 56(13):8215-27.
17. Lee S, Van Bergen N, Kong G, et al. Mitochondrial dysfunction in glaucoma and emerging bioenergetic therapies. *Exp Eye Res*, 2011; 93:204-12.
18. McEnea E, Quill B, Docherty N, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors. *Mol Vis*, 2011; 17:1182-91.
19. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom*, 2018; 11(1):3-9.
20. Milewski K, Bogacicska-Kara M, Hilgier W, et al. TNF α Increases STAT3-mediated expression of glutaminase isoform KGA in cultured rat astrocytes. *Cytokine*, 2019; 123:154774.
21. Nucci C, Martucci A, Giannini C, et al. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye (Lond)*, 2018; 32(5):938-45.
22. Osborne N, Nunez-Alvarez C, Del Olmo-Aguado, et al. Visual light effects on mitochondria: The potential implications in relation to glaucoma. *Mitochondrion*, 2017; 36:29-35.
23. Park H, Kim J, Park C. Different contributions of autophagy to retinal ganglion cell death in the diabetic and glaucomatous retinas. *Sci Rep*, 2018; 8(1):13321.

24. Pinazo-Durón MD, Zanyr-Moreno V, Gallego-Pinazo R, et al. Oxidative stress and mitochondrial failure in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration. *Prog Brain Res*, 2015; 220:127-53.
25. Quaranta L, Bruttini C, Micheletti E, et al. Glaucoma and Neuroinflammation: An Overview. *Surv Ophthalmol*, 2021; 66:693-713.
26. Roberti G, Tanga L, Michelessi M, et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: rationale of its use, current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci*, 2015; 16(12):28401-17.
27. Rojas B, Gallego B, Ramírez A, et al. Microglia in mouse retina contralateral to experimental glaucoma exhibit multiple signs of activation in all retinal layers. *J Neuroinflamm*, 2014; 11:133.
28. Rolle T, Ponzetto A, Malinverni L. The role of neuroinflammation in glaucoma: an update on molecular mechanisms and new therapeutic options. *Front Neurol*, 2021; 11:612422.
29. Russo R, Varano G, Adornetto A, et al. Retinal ganglion cell death in glaucoma: Exploring the role of neuroinflammation. *Eur J Pharmacol*, 2016; 787:134-42.
30. Sapienza A, Raveu A, Reboussin E, et al. Bilateral neuroinflammatory processes in visual pathways induced by unilateral ocular hypertension in the rat. *J Neuroinflamm*, 2016; 13:44.
31. Shpak A, Guekht A, Druzhkova T, et al. Ciliary neurotrophic factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Mol Vis*, 2017; 23:799-809.
32. Tezel G. Multifactorial pathogenic processes of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma towards multi-target strategies for broader treatment effects. *Cells*, 2021; 10(6):1372.
33. Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress. *Exp Eye Res*, 2011; 93(2):178-86.
34. Tsai T, Grotgaut P, Reinehr S, et al. Role of heat shock proteins in glaucoma. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(20):5160.
35. van Horssen J, van Schaik P, Witte M. Inflammation and mitochondrial dysfunction: A vicious circle in neurodegenerative disorders? *Neurosci Lett*, 2019; 710:132931.
36. Vernazza S, Oddone F, Tirendi S, et al. Risk factors for retinal ganglion cell distress in glaucoma and neuroprotective potential intervention. *Int J Mol Sci*, 2021; 22 (15):7994.
37. Vernazza S, Tirendi S, Bassi A, et al. Neuroinflammation in primary open-angle glaucoma. *J Clin Med*, 2020; 9:3172.
38. Vohra R, Tsai J, Kolko M. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 2013; 58:311-20.
39. Wareham L, Calkins D. The neurovascular unit in glaucomatous neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol*, 2020; 8:452.
40. Williams P, Marsh-Armstrong N, Howell G, et al. Neuroinflammation in glaucoma: a new opportunity. *Exp Eye Res*, 2017; 157:20-7.
41. Yang X, Luo C, Cai J, et al. Neurodegenerative and inflammatory pathway components linked to TNF- α /TNFR1 signaling in the glaucomatous human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52(11):8442-54.
42. Yang X, Yu X, Zhang D, et al. Blood-retinal barrier as a converging pivot in understanding the initiation and development of retinal diseases. *Chin Med J*, 2020; 133:2586-94.
43. Yang X, Zeng Q, Göktaş E, et al. T-lymphocyte subset distribution and activity in patients with glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2019; 60:877.
44. Yang L, Li S, Miao L, et al. Rescue of glaucomatous neurodegeneration by differentially modulating neuronal endoplasmic reticulum stress molecules. *J Neurosci*, 2016; 36:5891-903.
45. Zhao L, Chen G, Li J, et al. An intraocular drug delivery system using targeted nanocarriers attenuates retinal ganglion cell degeneration. *J Control Release*, 2017; 247:153-66.

Дали структурните и функционални находки при глаукома са винаги в правопрпорционална зависимост?

Б. Самсонова

МЦ по офталмология RESBIOMED

Are structural and functional findings in glaucoma always in a directly proportional relation?

B. Samsonova

Medical Center in Ophthalmology RESBIOMED



Резюме

Цел: Целта на настоящата статия е да демонстрира случаи с глаукома, които доказват, че структурните и функционалните находки при горепосоченото заболяване не винаги са в правопрпорционална зависимост, тоест правилото лоша структура предполага лоша функция или добра структура предполага добра функция, не винаги е изпълнено. Това е от значение за клиничната практика, за да не подчиняваме находките при глаукома на общи правила, а да се научим да разбираме и тълкуваме всеки случай индивидуално.

Материал и методи: Разгледани са пет случая на глаукома, които демонстрират различни варианти на съчетаване на структурни и функционални находки. При всички пациенти се проведе рутинно офталмологично изследване, включващо определяне на зрителна острота, биомикроскопия, офталмоскопия, гониоскопия, тонометрия, пахиметрия, компютърна периметрия (КП) с Humphrey Field Analyzer, оптична кохерентна томография (ОСТ) със Cirrus 4000 и фундус фотография с фундускамера VisuMax.

Резултати: Много често при случаи на глаукома офталмоскопски оптичните дискове изглеждат напълно нормално, а на ОСТ и КП се установяват неочаквано за вида им значителни структурни и функционални загуби. При един и същ пациент – еднакви на вид офталмоскопски папили, могат да корелират със съвсем различни структурни и функционални показатели. При един и същ пациент па-

пилата с по-лоша структура може да има по-добра функция в сравнение с другата папила с по-добрата структура. При папили, силно суспектни за глаукома от офталмоскопията, чрез ОСТ и КП могат да се установят напълно нормална структура и функция.

Обсъждане: Голямото разнообразие в структурно-функционалните находки при глаукома и тяхната връзка може да се обясни, от една страна, с голямата гено- и фенотипна вариабилност в човешката популация, които обуславят различен структурен и функционален потенциал при всеки човек, разнообразната коморбидност, както и със сложните патогенетични процеси, които се наблюдават при глаукома. Съчетанието от множеството различни фактори обуславя индивидуална изява на структурни и функционални загуби при глаукома.

Заключение: Не бива диагнозата глаукома да се поставя само на база проведения рутинен преглед без наличие на резултати от КП и ОСТ. Връзката между структура и функция при глаукома е ключът към разбирането на заболяването. Всеки случай има индивидуален структурен и функционален потенциал. За да сме добри в диагностиката на глаукомата, ни е необходимо пълната информация за структурата и функцията при всеки пациент, проследена в динамика, както и да отчетем вероятните причини за необичайни находки и тогава да правим заключения относно болестта.

Ключови думи: патогенеза на глаукомата, връзка структура функция при глаукома.

Abstract

Purpose: The aim of the following article is to present cases with glaucoma proving that the relation between structural and functional findings in glaucoma is not always directly proportional. That means that the rule bad function correlates with bad structure or good structure suggests good function is not always fulfilled. That is of a great importance for the clinical practice to know because we will stop subordinating the diagnosing findings to common rules and learn how to analyze and understand every case individually.

Material and methods: We present and analyze five cases with glaucoma, demonstrating various combinations between structure and function findings. All of the patients had passed the routine tests like BCVA, biomicroscopy, funduscopy, gonioscopy, tonometry, pachymetry, visual field testing (CAP) with Humphrey Field analyzer, optical coherence tomography (OCT) test, performed by OCT Cirrus 4000 and fundus photography with fundus camera Visumax.

Results: Very often in glaucoma cases optic discs observed by ophthalmoscopy look absolutely normal but OCT and perimetry results show significant structural and functional losses, unexpected for this good look. In one and the same patient, optic discs with equal ophthalmoscopic look may correlate with totally different structural and functional findings. In one and the same patient, the optic disc with worse structure may

present better function and the opposite. Optic discs very suspicious for glaucoma from funduscopy may have absolutely normal structure and function on OCT and perimetry results.

Discussion: High variability in structure-functional findings in glaucoma and their relations can be explained on one hand with the big genotype and phenotype variability in human population, resulting strongly individual structural and functional potential in each person. On other hand we have variable comorbidity and complex pathogenesis of glaucoma. This complex combination of different factors leads to individual presentation of structural and functional losses in glaucoma.

Conclusion: We must not put the diagnosis glaucoma only by the routine ophthalmic examination without having CAP and OCT results. The relation between structure and function in glaucoma is the key for understanding this disease. Every case has an individual structural and functional potential. To be good in diagnosis glaucoma, we need the full information for the structure and function of every patient, followed in dynamics and we have to estimate the possible reasons for the observed discrepancies and then to make conclusions and put the diagnosis.

Key words: pathogenesis of glaucoma, structure-function relation in glaucoma

Въведение

С въвеждането на оптичната кохерентна томография (ОСТ) в диагностиката на глаукомата се откриха много възможности за по-задълбочен анализ на клиничните случаи. ОСТ представи непозната за нас структурна информация относно очната патология. Разшири представата ни за случващите се процеси и обогати признаците, по които можем да ги анализираме. С появата на нови белези на патологичните находки се наложи нова система за анализ и оценка на получените резултати. Това винаги поражда множество въпроси и често някои от използваните постулати в клиничната практика претърпяват преосмисляне. Едни от най-широко разпространените методи за диагностика и проследяване на глаукома са методите за оценка на структурата и функцията на зрителния нерв, комплекса на ганглийните клетки и макулите, а именно: фундус фотография, компютърна периметрия (КП) и оптичната кохерентна томография

(ОСТ). Когато находките от трите изследвания съвпадат като тенденция, се чувстваме сигурни и улеснени в поставянето на диагнозата. По-сложни са ситуацияите, когато данните от трите изследвания не са подчинени на една и съща тенденция. Например установяваме на ОСТ папили с много изтънен невроретинален пръстен, дълбоки екскавации, изтънен неврофибрилерен слой (НФС), а периметрите са все още в норма или обратно – наблюдаваме офталмоскопично папили с напълно нормален вид, с почти липсващи екскавации, при които се установяват изразени отпадания в периметрите от глаукомен тип. Случаите с противоречиви находки от различните изследвания са почти толкова често, колкото и тези, при които данните са подчинени на една и съща тенденция. Анализ и интерпретация на тези казуси е от значение за клиничната практика, за да не подчиняваме находките при глаукома на правила, а да се научим да анализираме всеки случай индивидуално.

Логично е да си зададем въпроса коя би могла да бъде причината за противоречията в находките от различните методи на изследване. Един от вероятните отговори е, че това заболяване е може би най-разноликото заболяване в човешкия организъм. Всички болести се разгръщат на фона на голямото фенотипно разнообразие в човешката популация. Голяма част от тях са също мултифакторно обусловени, но те имат доста по-тясна рамка на клиничната изява в сравнение с глаукомата. Сама по себе си патогенезата на глаукомата е толкова сложна, че няма как такова разнообразие от механизми да бъде представено от еднотипни промени в структурата и функцията на пациентите.

Глаукомата е тясно свързана с повишено вътреочно налягане (ВОН), което може да се дължи на блокаж в дренажа на трабекуларния апарат. При пациенти с повишено ВОН са наблюдавани и промени в екстрацелуларния матрикс на ретината и в ламина криброза, което води до загуба на зрителните функции [17]. Изследване на ретробулбарните зрителни пътища при такива пациенти показва, че те са по-слабо засегнати и не показват аналогични промени в екстрацелуларния матрикс, защото повишеното ВОН въздейства локално върху структурите на очното дъно, но не и ретробулбарно [6,11]. Повишените стойности на ВОН създават условия за хипоксия и последваща невродегенерация, но хипоксия настъпва също при пациентите с глаукома и нормално ВОН [6, 16, 19]. Различни проучвания доказват, че първи при глаукома се засягат ганглийните клетки, като телата и аксоните им се увреждат едновременно [9, 18]. По хода на аксоните е разположена астроцитна глия, която има за цел да храни аксоните, да поддържа нормалната им функция и да поддържа йонния баланс в екстрацелуларния матрикс. Единствено в областта на ламина криброза аксоните не са свързани директно с капилярите, поради което храненето им е силно зависимо от функцията на астроцитите [2]. При глаукома често се наблюдават промени в структурата на ламина

криброза и наличната там астроцитна глия. Механичната компресия от високото очно налягане предизвиква хипертрофия на астроцитите в областта на ламина криброза и нарушение във функцията им [8, 9, 18]. В резултат се натрупва колаген в екстрацелуларния матрикс, което води до промяна в порите на ламина криброза, през които преминават аксоните на ганглийните клетки [4, 10]. Промяната в размера на порите е причина за увреждане на аксоните [6, 13]. Те набъбват поради натрупване на транспортни мехурчета, което е доказателство за нарушаване на anterogradния и retrogradния транспорт в тях [13, 12]. Повишеното ВОН предизвиква отваряне на катионни канали в биполярните и ганглийните клетки. Последващият катионен инфлукс води до увеличаване на глутамата в ганглийните синапси и нарушаване на връзките между невроните [6]. Стартира се процесът на глутамат зависимата екцитотоксичност и последващата от това невродегенерация. Нарушава се и перфузията първо на ретината, а по-късно и на хориоидеята. Проучванията доказват, че перфузията на ретината при глаукома се редуцира до 50% при ВОН 60 mmHg, а хориоидната перфузия се редуцира до 50%, при ВОН 70 mmHg [20]. Ретината е една от метаболитно най-активните тъкани в организма. Ретиналните митохондрии са ключовите органели, отговорни за енергийно снабдяване на аксоните. Митохондриалната дисфункция, която се наблюдава при високо ВОН, води до повишена продукция на реактивен кислород. Настъпва прекисно окисление на ДНК и РНК в ганглийните клетки [3]. Процесът се нарича оксидативен стрес и е основата на апоптозата – клетъчната смърт [6]. Напреднала възраст, генетична предиспозиция и повишено ВОН се считат за основните рискови фактори при глаукома [17,19]. Затова при възрастни пациенти с фамилна анамнеза за глаукома се очаква повишен риск от оксидативен стрес на ретината [1]. Остро възникнал оксидативен стрес причинява нормално възпалителен процес, но хроничното излагане на оксидативен стрес е причина за пагубен възпалителен про-

цес [21]. Той води освен до увреждане на ретината и до тежка дисфункция на трабекуларния апарат, както и до астроцитна активация и промяна в екстрацелуларния матрикс [1,7]. Астроцитната дисфункция е ключов фактор при невродегенерацията. Тя може да се наблюдава и при глаукома с нормално ВОН, болест на Алцхаймер и множествена склероза [6]. Genome-wide association studies (GWAS) успешно идентифицира генните локуси на мутациите при първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), първична закритоъгълна глаукома (ПЗЪГ), глаукома с нормално вътреочно налягане и псевдоексфолиативен синдром (ПЕС). Според проучването глаукома може да възникне на всяка възраст. Обикновено генните мутации, водещи до ранна изява, преди 40 години, са по-редки и съпроводени с изразени биологични ефекти, докато мутациите, водещи до по-късна изява, след 40 години, са по-чести и с по-слабо изразени биологични ефекти. Установени са общо 16 локуса на генни мутации при ПОЪГ и глаукомата с нормално ВОН, 8 при ПЗЪГ и 2 при ПЕС. Тези проучвания разкриват важни биологични аспекти от патогенезата на процеса и доказват неговата сложност и разнообразност [5]. Ако водещ патогенетичен фактор при глаукомата е исхемията, отпаданията в зрителното поле са много по-изразени от структурните загуби и прогресират по-бързо от тях. Ако водещ фактор е леко повишеното ВОН при ПОЪГ, структурните загуби се случват бавно във времето, което позволява на зрителната система да включи компенсаторните си механизми и въпреки изразените структурни загуби, установими чрез ОСТ, да наблюдаваме по-слабо изразени функционални загуби. При ПЗЪГ пристъпният характер на покачване на ВОН води до своеобразен ход на болестта и често зрителните функции могат да бъдат тежко засегнати, докато структурните промени на папилата са по-слабо изразени. В много случаи не се наблюдават големи екскавации на папилата както при ПОЪГ, но папилите имат по-блед цвят, което се дължи на исхемизацията им вследствие пристъпното покачване на

ВОН. Тази вариабилност в находките е достатъчно доказателство за това, че водещият патогенетичен механизъм определя характера на структурните и функционални загуби и връзката между тях.

Цел

Целта на настоящата статия е да демонстрира случаи с глаукома, които доказват, че структурните и функционалните находки при глаукома не винаги са в правопрпорционална зависимост, тоест правилото лоша структура предполага лоша функция или добра структура предполага добра функция не винаги е изпълнено.

Материал и методи

Разгледани са пет случая на глаукома, които демонстрират различни варианти на съчетаване на структурни и функционални находки. При всички пациенти се проведе рутинно офталмологично изследване, включващо определяне на зрителна острота, биомикроскопия, офталмоскопия, гониоскопия, тонометрия, пахиметрия, КП с Humphrey Field Analyzer, ОСТ със Cirrus 4000 и фундус фотография с фундускамера Visumax. При анализа на резултатите използваме размера на екскавацията, отчетен от ОСТ, с цел да избегнем субективност при оценката на екскавацията.

Резултати и обсъждане

Клиничен случай №1

Жена на 70-годишна възраст с глаукома и нормално ВОН. Налице са миопия от дете и двустранна начална към умерена нуклеарна склероза. Страда от световъртеж, с хронична обструктивна белодробна болест. От проведена доплер-сонография, данни за силно стеснени каротидни артерии. Назначена терапия с Vinpocetine (кавинтон форте) и натрий цитиколин (цитизин) 2x1 табл./дн. Допълнителна терапия за повлияване на ВОН не се изписа поради достатъчно ниско изходно налягане и риск от поява на макулен едем при прекомерното му понижаване.

VOD = 0.6 c –6.00 dsph

VOS = 0.6 c –3.00 dsph

Коригирано TOD = 9.4 mmHg (Goldmann)

ССТOD = 572 μm

Коригирано TOS = 9.1 mmHg (Goldmann)

ССТOS = 577 μm

Гониоскопия – двустранно отворен преднокамерен ъгъл (ПКЪ) III ст. по Shaffer

ОСТ находка:

OD C/D ratio = 0.49 p.d Disc

Area OD = 1.72 mm²

OS C/D ratio = 0.65 p.d Disc

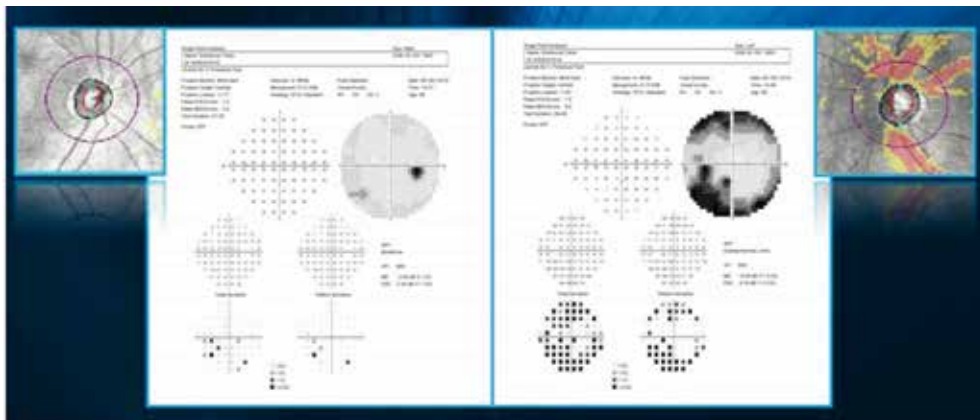
Area OS = 1.79 mm²

Първия клиничен случай представяме с цел да се илюстрира какво означават данните от ОСТ, фундус фотографията и КП да бъдат подчинени на обща тенденция, тоест да бъдат в правопрпорционална зависимост. Това

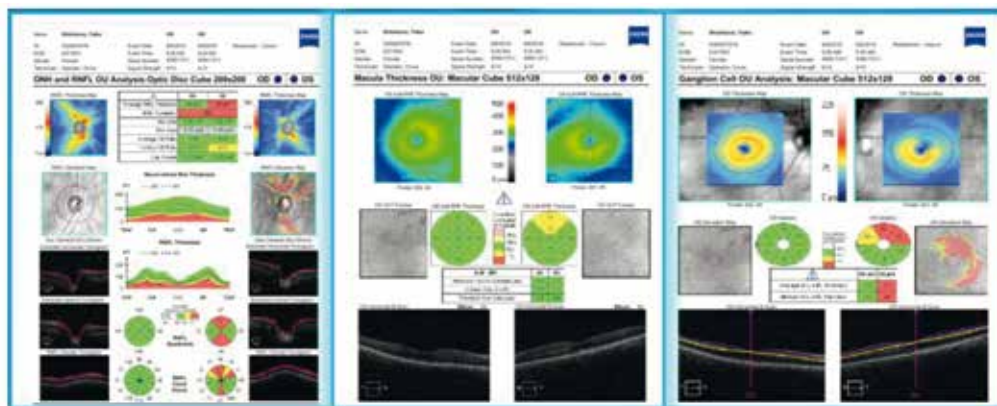
включва данни за увредена структура да отговарят на данни за увредена функция и обратното, наличие на добра структура да корелира с находки от добра функция.

На фигура 1 е представен резултатът от КП на пациентката. От данните е видно, че в дясното око изследването показва съвсем дискретни промени в периметъра, граничещи с нормата. В лявото око има данни за класически пръстеновиден скотом на Bjerrum.

На фигура 2 са представени данните от ОСТ на клиничен случай 1. От ONH (optic nerve head) и ретинен неврофибрилерен слой (РНФС или RNFL – retinal nerve fiber layer) анализа става видно, че има разлика в размера на екскавациите на двете папили, както и в дебелината на невроретиналния пръстен и слоя на нервните влакна. Лявата папила се характеризира с по-голяма екскавация, по-тънък невроретинален пръстен и по-изтънен РНФС, който в горен и долен сектор бележи сигни-



Фиг. 1. Данни от КП на клиничен случай 1



Фиг. 2. Данни от ОСТ на клиничен случай 1

фикантно изтъняване. На RNFL Deviation Map са добре означени клиновидните дефекти в неврофибрилерния слой на лявото око. От Ganglion cell анализа е видно, че в лявото око са налице отклонения от нормалната дебелина и в комплекса на ганглийните клетки (ГКК). В дясното око всички структурни показатели, дебелина на РНФС, макула и ГКК са в норма.

Връзката между структурните и функционалните находки е напълно очаквана и логична за нас. Лявото око, което е с по-изразената екскавация и данни за сигнификантни структурни загуби, показва наличие на изразено отпадане в периметъра, съответно на структурните загуби. Дясното око е с практически нормален периметър и абсолютно нормални структурни показатели. Това е най-лесната за анализ и интерпретация връзка между структура и функция.

Клиничен случай №2

Жена на 69 години с високостепенна миопия около -12.00 dsph. Двустранна псевдофакия. YAG капсулотомия на ЛО. Придружаващи заболявания: тиреоидит на Хашимото, артериална хипертония – АХ (лекувана), алергичен синусит (проведена кортикостероидна терапия, но поради допълнително повишаване на ВОН е преустановена). От 2019 г. установена ПОЪГ с максимална стойност 38–40 mmHg. Към момента на прегледа е на терапия с Tafluprost, Brinzolamide/Timolol, Brimonidine в двете очи.

VOD = 0.7 c -2.25 / -1.00 / 90°

VOS = 0.2 c -2.00 / -0.75 / 80°

Коригирано TOD = 12.2 mmHg (Goldmann)

CCTOD = 551 µm

Коригирано TOS = 11.2 mmHg (Goldmann)

CCTOS = 544 µm

Гониоскопия – двустранно отворен ПКЪ IV ст. по Shaffer

ОСТ находка:

OD C/D ratio = 0.68 p.d

Disc Area OD = 0.96 mm²

OS C/D ratio = 0.77 p.d

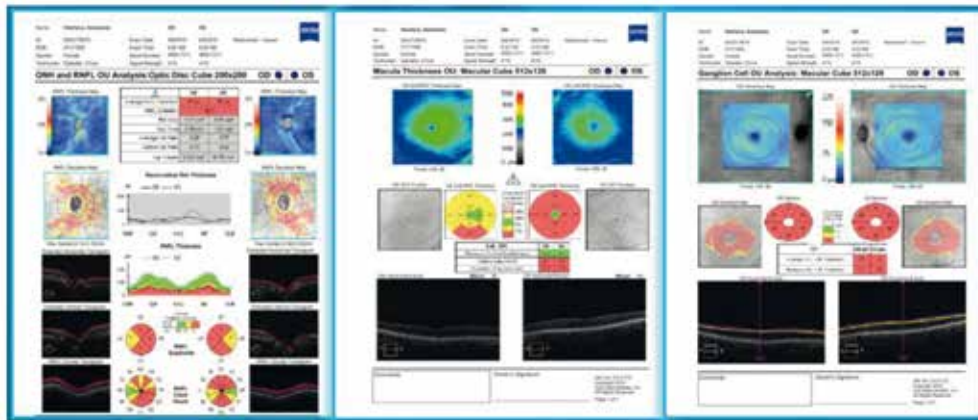
Disc Area OS = 1.03 mm²

(Най-малките папили, засечени с ОСТ в клиничната ни практика)

От фигура 3 е видно, че фундус фотографията дава информация за два много малки зрителни нерви, с умерено изразен миопичен конус и едва различими екскавации. Ако не разполагаме с данните от анамнезата и апаратните изследвания, само от вида на папилите в очните дъна, не бихме допуснали наличието на толкова тежки отпадания в периметрите. И в двете очи са налице напреднали функционални загуби, като ЛО е силно ангажирано и централното зрително поле, затова и зрителната острота е много по-ниска.



Фиг. 3. Фундус фотография и КП на клиничен случай 2



Фиг. 4. Данни от ОСТ на клиничен случай 2

От фигура 4 се установява, че при пациентката е налице много изразено изтъняване на РНФС в двете очи. Папилите са с много малки размери, хипопластични: ДО = 0.96 mm² ЛО = 1.03 mm², а очите са с високостепенно късогледство. Този факт сам по себе си е една анатомична предпоставка за наблюдаваните структурни находки, съвсем отделна от наличната глаукома. Малките по площ папили осигуряват малък брой нервни влакна в зрителния нерв. Този намален брой влакна се разпределя в ретината след пречупването в областта на папила. Когато очното дъно е с нормална площ в едно еметропично око, намаленият брой неврофибрили може да доведе до секторно изтъняване на РНФС. Ако окото е силно миопично, както в случая, пациентката преди операцията за катаракта е била с миопия около -12.00 dpt, то редуцираният брой неврофибрили трябва да се разпредели върху много голямо по площ очно дъно и съвсем логично ефектът е значително изтънени РНФС, макули и ГКК на ОСТ резултата. Към това се добавя и промяната в тези показатели от наличната глаукома. От проведеня анализ установяваме, че между находките от ОСТ и КП съществува абсолютна корелация, но офталмоскопичният вид на папилите абсолютно не отговаря на очакванията ни за такива изразени структурни загуби и толкова сигнификантни отпадания в периметрите. Очевидно при клиничен случай 2 е, че малките хипопластични папили могат много добре да маскират наличието на глаукома и трябва

да се интерпретират с повишено внимание. Друг много очевиден факт, който не е за пренебрегване, е, че размерът на екскавациите, отчетен чрез ОСТ, е много по-голям от този, видим при фундусфотографията, съответно и при офталмоскопията (според ОСТ находката C/D ratio OD = 0.68 p.d, C/D ratio OS = 0.77 p.d). Това е често наблюдавано несъответствие и повдига въпроса коя от двете преценки относно реалния размер на екскавацията е по-добра, дали тази на апарата или на офталмолога и коя да записваме в историята на заболяването на пациента.

Логично е да се запитаме дали само при много малките папили е възможно да установим добър офталмоскопски вид на папилите в корелация с изразено изтъняване на РНФС, ГКК и тежки отпадания в периметрите?

Клиничен случай №3

Жена на 72-годишна възраст с ПОЪГ на двете очи, диагностицирана преди година. Оттогава с оплаквания от прогресивно влошаване на зрението на лявото око. Започнато комбинирано лечение с Dorzolamide/Timolol. Поради липса на добра компенсация впоследствие са добавени Vimatoprost и Brimonidine в двете очи и натрий цитиколин (цитизин 250 mg 2x1 табл./ дн.). На 30.03.23 г. е проведено лечение на лявото око – селективна лазерна трабекулопластика (SLT – selective laser trabeculoplasty). Придружаващи заболявания: нестабилна АХ (нелекувана), лупус еритематодес.

VOD = 0.9 c +1.75 dsph

VOS = 0.6 c +1.50 dsph

Коригирано TOD = 15.9 mmHg

(Goldmann)

ССТOD = 550 μ m

Коригирано TOS = 10.2 mmHg

(Goldmann)

ССТOS = 541 μ m

Гониоскопия – двустранно отворен преднокамерен ъгъл (ПКЪ) III ст. по Shaffer

ОСТ находка:

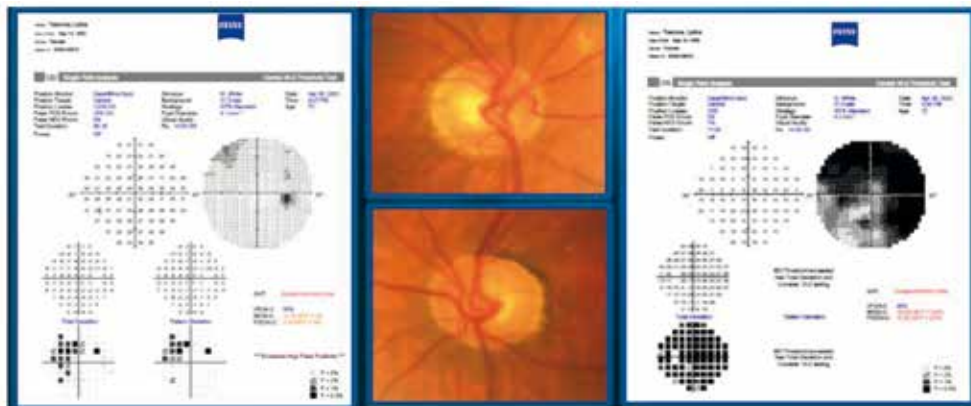
OD C/D ratio = 0.61 p.d

Disc Area OD = 2.06 mm²

OS C/D ratio = 0.81 p.d

Disc Area OS = 2.21 mm²

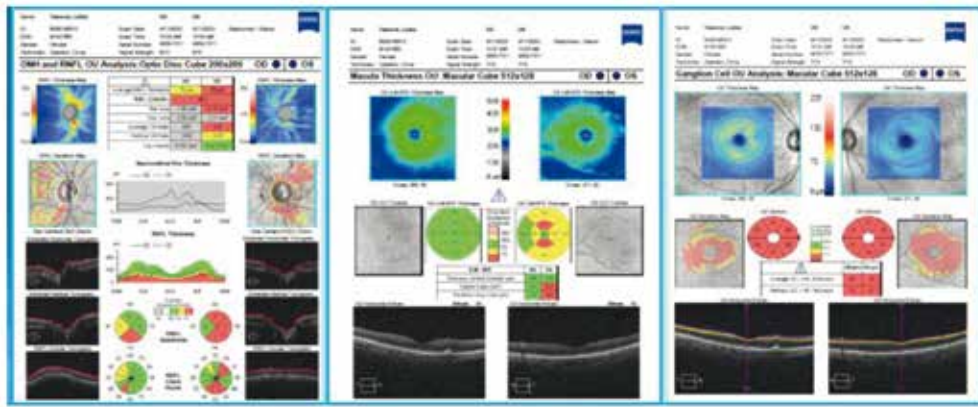
На фигура 5 наблюдаваме данните от фундусфотографията и КП на клиничен случай 3. Видно е, че се касае за папили с много добър офталмоскопски вид, с малки, почти еднакви екскавации. Ако трябва да съдим по вида на папилите, ще приемем, че става дума за здрав човек, при който двете очи имат аналогични функционални и структурни параметри. В действителност двата диска показват много изразена разлика във функционалния статус, отчетен чрез КП, както и в структурния, отчетен чрез ОСТ. Лявата папила, която офталмоскопски изглежда дори с по-малка екскавация, корелира с много разгърнат пръстеновиден скотом на Bjerrum.



Фиг. 5. Фундус фотография и КП на клиничен случай 3

Съответно на него, на фигура 6 установяваме данни за значимо изтънен невроретинален пръстен, РНФС и ГКК в лявото око. Дясната папила, която офталмоскопски изглежда почти аналогична на лявата, корелира с парацентрален скотом в горноназалния квадрант и клинично значими загуби в РНФС и ГКК, но по-слабо изразени от тези в лявото око. При този случай, въпреки че не се касае за анатомични предпоставки за структурни и функционални неосъответствия, като хипопластични папили и ексцесивна миопия, отново засичаме нормален офталмоскопски вид на папилите, съпътстван с изра-

зени функционални загуби при едното око и значими структурни загуби в двете очи. Този клиничен случай е повод за още един много интересен и неочакван извод, а именно, че при офталмоскопски еднакви по вид папили могат да се наблюдават много изразени различия в периметричните находки и структурните характеристики, отчетени чрез КП и ОСТ. Тук отново установяваме много голяма разлика между размера на екскавациите, видим офталмоскопично, и този, отчетен чрез ОСТ (ОСТ C/D ratio OD = 0.61 p.d, C/D ratio OS = 0.81 p.d). В нашата клинична практика размерът на екскавациите, отчетен офталмос-



Фиг. 6. Данни от OCT на клиничен случай 3

копично, в повечето случаи се различава от този, отчетен на OCT, освен когато се касае за офталмоскопски видимо големи екскавации. Тогава размерите са близки по стойност.

Клиничен случай №4

Жена на 54 години, с диагностицирана ПОЪГ от 2017 г. Към момента на прегледа е със следната терапия: Latanoprost и Dorzolamide/Timolol в двете очи. Проведена е доплер-сонография по повод изтръпване на пръстите на горните крайници: с данни за нормална структура и проходимост на каротидните артерии. Няма фамилна анамнеза за глаукома.

VOD = 1.0 с -2.00 dsph

VOS = 1.0 с -2.00 dsph

Коригирано TOD = 12.2 mmHg
(Goldmann)

ССТOD = 574 μm

Коригирано TOS = 11.8 mmHg
(Goldmann)

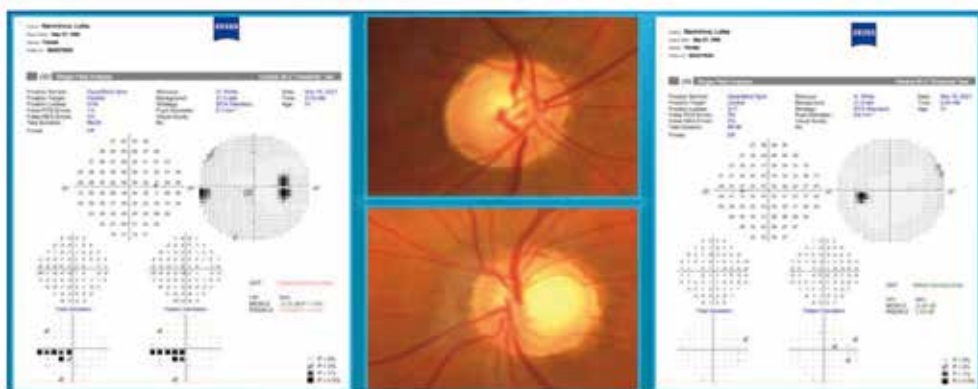
ССТOS = 591 μm

Гониоскопия – двустранно отворен преднокамерен ъгъл (ПКЪ) III-IV ст. по Shaffer

OCT находка: OD C/D ratio = 0.82 p.d
Disc Area OD = 2.42 mm²

OS C/D ratio = 0.81 p.d
Disc Area OS = 2.32 mm²

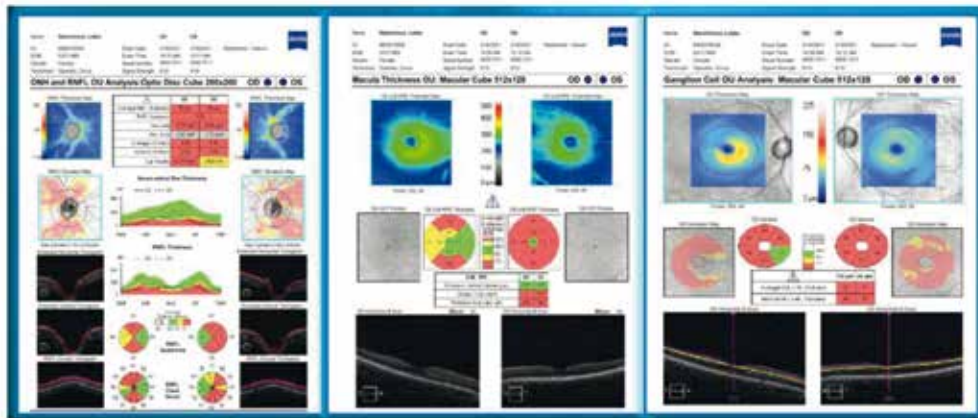
Клиничен случай 4 демонстрира два оптични диска с видима офталмоскопски асиметрия в размера на екскавациите. Едно интересно несъответствие тук е това, че според OCT находката C/D ratio OD = 0.82 p.d, а C/D ratio OS = 0.81 p.d. Тоест двете папили са с еднакви екскавации, според OCT, но офталмоскопски видимо лявата е по-голяма (фиг. 7). В този случай офталмоскопският вид на лявата папила е в пропорционална зависимост с изразените структурни загуби на РНФС, макула и ГКК, отчетени чрез OCT (фиг. 8), но не е в такава зависимост с периметричните находки. За първи път сред представените случаи тук срещаме вариант, при който значими струк-



Фиг. 7. Фундус фотография и КП на клиничен случай 4

турни загуби на ОСТ (фиг. 8, ляво око) са съпроводени с абсолютно нормален периметър (фиг. 7, ляво око). За разлика от предходните казуси, тук ОСТ и фундускопията в лявото

око са подчинени на обща тенденция, но периметърът като находка не отговаря на очакванията ни за функционални загуби (фиг. 7).



Фиг. 8. Данни от ОСТ на клиничен случай 4

Друг интересен момент при този пациент е фактът, че дясното око, което е с офталмоскопски по-добрата папила и по-слабо изразените ОСТ промени в сравнение с лявото око, показва наличие на начален скотом в долноназалния квадрант, докато при лявото око периметърът е в абсолютна норма. Случаят много ясно демонстрира в лявото око наличието на обратнопропорционална зависимост между структура и функция, тоест лоша структура е съпътствана от перфектна функция, както и факта, че не винаги окото с по-лошата структура показва по-лоша функция. При разглеждания пациент лявото око, което е с по-лоша структура, противно на очакваното, показва по-добра функция.

Клиничен случай №5

Жена на 77 години с ПОЪГ. С двустранна псевдофакия. От 20 години провежда лечение за глаукома с капки. Развила е непоносимост към почти всички групи медикаменти за глаукома. В момента е на лечение с Brimonidine, защото толерира само този медикамент. Преди операцията за катаракта не е била с миопия!

$$VOD = 1.0 \text{ c } -0.75 / -0.50 / 75^\circ \quad VOS = 1.0 \text{ c } -0.50 / -0.50 / 80^\circ$$

Коригирано TOD = 18.4 mmHg (Goldmann)

CCTOD = 508 μm

Коригирано TOS = 19.2 mmHg (Goldmann)

CCTOS = 507 μm

Гониоскопия – двустранно отворен преднокамерен ъгъл (ПКЪ) III-IV ст. по Shaffer

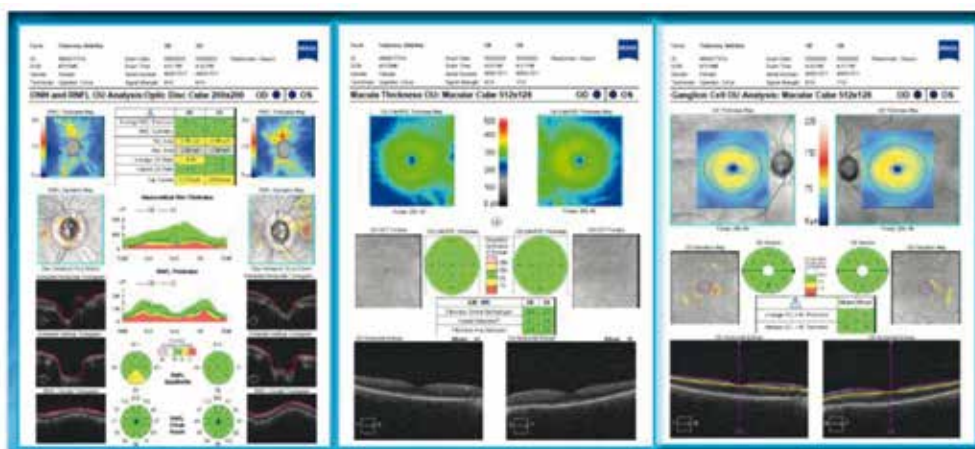
ОСТ находка: OD C/D ratio = 0.78 p.d
Disc Area OD = 2.45 mm²

OS C/D ratio = 0.78 p.d
Disc Area OS = 2.49 mm²

От фигура 9 е видно, че се касае за пациентка с по-големи и дълбоки екскавации. Тя няма миопична рефракция, но около папилите се наблюдава изразена перипапиларна атрофия. Видът на папилите е силно suspecten за глаукома. Преди двадесет години на пациентката ѝ е включена терапия за глаукома, поради данни за повишено ВОН. През този период тя е проявявала непоносимост към отделни групи капки за глаукома и терапията ѝ е променяна. Във времето двукратно е провеждана SLT терапия. Към момента на прегледа единственият толериран от пациентката



Фиг. 9. Фундус фотография и КП на клиничен случай 5



Фиг. 10. Данни от ОСТ на клиничен случай 5

медикамент е Brimonidine и това е настоящата ѝ терапия.

Съвсем логично е да предположим, че при пациент с глаукома с такава давност, многократно променяна терапия, слаба толерантност към медикаментозното лечение и този вид на зрителните нерви ще очакваме изразени структурни и функционални загуби. От фигура 9 и 10 става видно следното: Папилите са средно големи по площ ДО=2.45 mm² ЛО=2.49 mm². Налице са големи екскавации според ОСТ: дясно C/D=0.78 p.d, ляво C/D=0.78 p.d. Те, както и изразената перипапиларна атрофия и изтъненият невроретинален пръстен двустранно предполагат на ОСТ да установим изтънен РНФС. Вместо това откриваме една нормална дебелина на РНФС, както и на макулите и на ГКК. Съдейки по правилата при глаукома, според които винаги се засягат първо ганглийните клетки, а след това зри-

телният нерв, излиза, че според структурните находки глаукомен процес почти не е стартирал. Периметрите в двете очи са с напълно запазена функция, а в лявото имаме данни за разширено сляпо петно, което се обяснява с различната локализация на сляпото петно в ретината на пациентката спрямо локацията, заложена в софтуера на апарата. Спрямо предходните случаи тук установяваме съвсем друга ситуация: офталмоскопично зрителните нерви имат вид на такива с видими структурни белези на глаукома, докато от ОСТ и КП се установяват напълно нормални находки, неочаквано за вида на зрителните нерви.

Голямото разнообразие в структурно-функционалните находки при глаукома и тяхната връзка може да се обясни, от една страна, с голямата гено- и фенотипна вариативност в човешката популация, които обуславят различен структурен и функционален

потенциал при всеки човек, разнообразната коморбидност, както и със сложните патогенетични процеси, които се наблюдават при глаукома. Съчетанието от множеството различни фактори обуславя индивидуална изява на структурни и функционални загуби при глаукома.

Анализираните клинични случаи ясно демонстрират факта, че структурните и функционални находки при глаукома, установени чрез ОСТ, КП и фундоскопия, не винаги са подчинени на обща тенденция и не са задължително в правопрпорционална зависимост. Много често структурните и функционални загуби при глаукома не могат да бъдат предвидени, заради добрия вид на папилите при офталмоскопия. Малките и хипопластични папили трябва да се интерпретират с особено внимание, защото успешно прикриват промените при глаукома. В повечето случаи екскавацията на папилите, отчетена офталмоскопски, се различава съществено по размер от екскавацията, отчетена чрез ОСТ, и е важно да преценим коя от двете да използваме в клиничната практика. Понякога значителни структурни загуби са свързани с абсолютна нормална функция или пък окото с видимо по-лошата структура показва по-добра функция, което наистина е неочаквано. Срещат се и любопитни съчетания, при които оптични дискове с големи и дълбоки екскавации, изтънен невроретинален пръстен и изразена перипапиларна атрофия корелират с нормална дебелина на НФС, макулите и ГКК, както и с напълно нормална функция.

Заклучение

Всички тези зависимости, установени в клиничната ни практика и подкрепени с горепосочените примери, водят до следните изводи: Никога не бива да поставяме диагнозата глаукома без да разполагаме с информацията от ОСТ и КП в допълнение към рутинния офталмологичен преглед. Връзката между структура и функция при глаукома е вариабилна и ключова за разбирането на за-

боляването. Всеки пациент има много индивидуална зависимост между структурния и функционален потенциал. Да бъдем добри в диагностиката на глаукомата, означава да имаме пълна информация относно структурата и функцията на пациента, да ги проследим в динамика, да отчитаме вероятните причини за необичайни находки и тогава да правим заключения относно болестта.

Библиографска справка

1. Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, et al. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res*, 2021; 83, 100916.
2. Burgoyne C. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res*, 2011; 93:120-32.
3. Gu L, Kwong J, Caprioli J, et al. DNA and RNA oxidative damage in the retina is associated with ganglion cell mitochondria. *Nat Sci Rep*, 2022; 12, e8705.
4. Hernandez M. The optic nerve head in glaucoma: Role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res*, 2000; 19:297-321.
5. Janey L, Wiggs and Louis R. Pasquale. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet*, 2017; 26(R1): R21-R27.
6. Jasn J, Macanian, Sansar C. Sharma. Pathogenesis of Glaucoma. *Encyclopedia*, 2022; 2(4): 1803-10.
7. Kasetti R, Maddineni P, Millar J, et al. Increased synthesis and deposition of extracellular matrix proteins leads to endoplasmic reticulum stress in the trabecular meshwork. *Nat Sci Rep*, 2017; 7:e14951.
8. Lee E, Han J, Park D, et al. A neuroglia-based interpretation of glaucomatous neuroretinal rim thinning in the optic nerve head. *Prog Retin Eye Res*, 2020; 77:e100840.
9. Lei Y, Garrahan N, Hermann B, et al. Quantification of retinal transneuronal degeneration in human glaucoma: A novel multiphoton-DAPI approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008; 49:1940-5.
10. Lopez N, Clark A, Tovar-Vidales T. Isolation and characterization of human optic nerve head astrocytes and lamina cribrosa cells. *Exp Eye Res*, 2020; 197:e108103.
11. Morrison J, Johnson E, Cepurna W, et al. Understanding mechanisms of pressure-induced optic nerve damage. *Prog Retin Eye Res*, 2005; 24:217-40.
12. Minckler D, Bunt A, Johanson G. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1977; 16 426-41.
13. Morgan J.E, Jaffery G, Foss A.J.E. Axon deviation in the human lamina cribrosa. *Br.J.Ophthalmology*. 1998, 82, 680-683
14. Quigley H. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80: 389-93.
15. Silveira L, Saito C, Lee B, et al. Morphology and physiology of primate M- and P-cells. *Prog Brain Res*, 2004; 144:21-46.
16. Sommer A. Doyne Lecture. Glaucoma: Facts and fancies. *Eye*, 1996; 10:295-301.
17. Topouzis F, Coleman A, Harris A, et al. Factors Associated with Undiagnosed Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2008; 145:327-35.
18. Wallace D, O'Brien C. The role of lamina cribrosa cells in optic nerve head fibrosis in glaucoma. *Exp Eye Res*, 2016; 142:102-9.
19. Weinreb R, Aung T, Medeiros F. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA*, 2014; 311:1901-11.
20. Xu J, Li Y, Song S, et al. Evaluating changes of blood flow in retina, choroid, and outer choroid in rats in response to elevated intraocular pressure by 1300 nm swept-source OCT. *Microvasc Res*, 2019; 121:37-45.
21. Xu H, Chen M, Forrester J. Para-inflammation in the aging retina. *Prog. Retin. Eye Res*, 2009; 28:348-68.

Класификация на първичната откритоъгълна глаукома според фамилната анамнеза и фамилното натрупване

М. Конарева-Костянева¹, С. Костянева-Желинска²

1. МБАЛ „Тримонциум“; 2 Катедра по очни болести, МУ, Пловдив

Classification of primary open-angle glaucoma according to family history and familial aggregation

M. Konareva-Kostianeva¹, S. Kostianeva-Zhelinska²

1. MBAL „Trimontium“; 2. Department of Ophthalmology, MU, Plovdiv



Резюме

Цел: Да се представи класификация на първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) според фамилната агрегация и на базата ѝ да се определи относителният дял на наследената и фамилната глаукома при пациенти с ПОЪГ.

Методи: Предложената класификация на ПОЪГ според фамилното натрупване напълно използва информацията от фамилната анамнеза (ФА) и включва три класа ПОЪГ: наследствена, фамилна и спорадична. Те се различават по начина на унаследяване, степенята на фамилно натрупване (агрегация) и методологията и резултатите от картографиране (mapping) на гените на ПОЪГ. В клинично-базирано собствено проучване на 1000 последователни пациенти с ПОЪГ се определиха пациентите, които имат положителна фамилна анамнеза за глаукома.

Резултати: От проучените 1000 болни с ПОЪГ 115 дадоха положителна ФА за глаукома, като посочиха първостепенен и/или второстепенен родственик или родственици с глаукома. От тях 45 имат повече от 1 родственик, засегнат от глаукома: 25 (21.7%) посочват двама, а 20 (17.4%) – трима родственици. Въз основа на представената класификация 44 покриват критериите за наследствена глаукома и 71 имат фамилна глаукома.

Заклучение: Утвърждава се значението на фамилната анамнеза в клиничната практика. Тя може да послужи като основание за някои пациенти да се прегледат при офталмолог. Специално първостепенните родственици на болни с ПОЪГ са прицелна група за ранно откриване и лечение, защото

то рискът от ПОЪГ сред тях е по-висок, отколкото в общата популация. Класификацията на ПОЪГ е с подчертана полезност и за генетични изследвания. Генетични тестове са показани при всички случаи с голяма фамилна агрегация.

Ключови думи: наследствена, фамилна, спорадична първична откритоъгълна глаукома.

Abstract

Purpose: To present a classification of primary open-angle glaucoma (POAG) according to familial aggregation and to determine the percentage of inherited and familial glaucoma on the base of family history.

Methods: The proposed classification of POAG completely makes use of the family history data and includes three classes of POAG: inherited, familial and sporadic. They differ from each other by the way of inheritance, the degree of family aggregation and the methodology and outcome of mapping of the POAG genes. The patients with positive family history of glaucoma were determined among 1000 consecutive patients with POAG.

Results: In our clinical-based study of 1000 consecutive patients with POAG, we identified 115 patients with positive family history for glaucoma who indicated a first-degree and/or second-degree relative(s) with glaucoma. Forty-five of them have more than one affected by glaucoma relative: 25 (21.7%) indicate two relatives and 20 (17.4%) – three relatives with glaucoma. Based on the presented classification, 44 met the criteria for inherited glaucoma and 71 had familial glaucoma.

Conclusion: The importance of family history is confirmed in clinical practice. It can serve as a motivation for some patients to be examined by an ophthalmologist. The first-degree relatives of patients with POAG are a target group for early detection and treatment because the risk of POAG among them is higher than in the general population. The POAG classification is very useful for genetic studies as well. A genetic testing is recommended when large familial aggregation is observed.

Key words: inherited, familial, sporadic primary open angle glaucoma

Въведение

Първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) има строг генетичен компонент. Прогресът на молекулярната генетика доказва, че ПОЪГ може да бъде причинена от редица генни мутации в различни хромозомни локуси (1). Точният брой на гените, асоциирани с глаукома, индивидуалният им принос в патогенезата на заболяването и специфичните начини на влиянието им остават все още не докрай изяснени.

Фамилната анамнеза (ФА) за глаукома е важен рисков фактор за развитието на заболяването. Определя се като глаукома или очна хипертензия в поне един първостепенен или второстепенен родственик. Необходимост в практиката е осъзнаване на значимостта на ФА в клиничните и генетичните изследвания. ФА е клинично важна, защото рискът за ПОЪГ сред първостепенни родственици е 7–10 пъти по-висок в сравнение с общата популация (2, 3).

Целта на настоящата работа е да се представи класификация на ПОЪГ според фамилната агрегация и на базата ѝ да се определи относителният дял на унаследената и фамилната глаукома при пациенти с ПОЪГ.

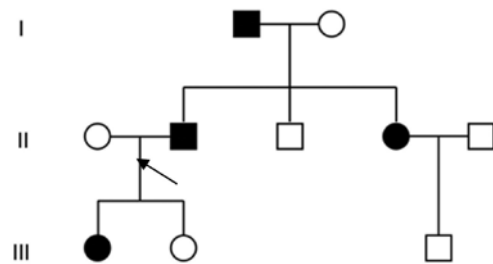
Обект е предложената от група американски специалисти – офталмолози и генетици класификация на ПОЪГ според фамилната агрегация (4). Тя е създадена по схемите на класификация на други заболявания (например сапсер) и е част от кампания за промотиране на медицинската стойност на фамилната анамнеза (ФА). Въз основа на информацията от ФА се определя степента на фамилна аг-

регация (натрупване), според която ПОЪГ се класифицира в три категории: наследствена, фамилна, спорадична.

Определянето на трите класа ПОЪГ става:

- по начина на унаследяване
- по степента на фамилно натрупване (агрегация)
- по методологията на картографиране (mapping) на гените на ПОЪГ

За наследствена глаукома говорим, когато 3 или повече родственика (включително и пробандът) са документирани с ПОЪГ и заболявите се откриват в 2 или повече последователни поколения (генерации), като един от родствениците е родственик от първа степен на другите двама. Фигура 1 представя родословие с наследствена глаукома съобразно представената класификация.



Фиг. 1. Родословие с наследствена глаукома

Наследствената глаукома показва прост модел на унаследяване – по правилата на Мендел, и се наблюдава при наличие на мутации в един ген. В родословията с наследствена ПОЪГ се откриват голям брой заболяли (родственици и пробанд). Първоначално наследствената глаукома е свързана с доказани мутации в 7 хромозомни локуса – 6 (шест) локуса са установени при изследвания на големи родословия, в които има 8–22 заболяли членове във всяко едно от тях, а един локус е установен в няколко родословия с 3–7 поражени членове (във всяко родословие), като заболялите са в две или повече последователни поколения (5–11).

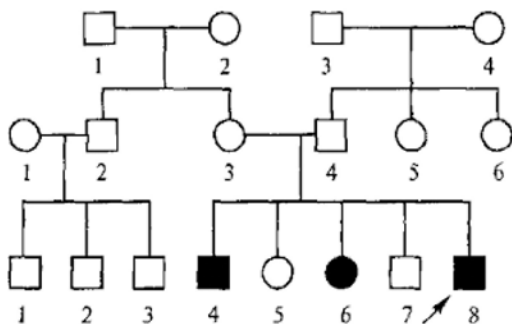
Първоначално (преди Genome-wide association studies – GWAS, базирани на тех-

нологията на секвениране на ДНК) са използвани фамилни генетични изследвания (Family-based genetic linkage analysis) за определяне хромозомните мутации при Менделеевите форми на ПОЪГ. Този подход довежда до идентификацията на локуси и генетични мутации на 3-те глаукомни гена: myocilin (MYOC) за ПОЪГ (и ювенилна глаукома), optineurin (OPTN) и TANK-binding kinase 1 (TBK1) – за глаукомата с нормално налягане (Normal tension glaucoma). Асоциираната с MYOC гена ПОЪГ е 3–5% от случаите в света (12). MYOC генът управлява продукцията на протеин myocilin, който се открива в трабекуларния апарат и цилиарното тяло – структури, регулиращи вътреочното налягане (ВОН) в окото. Ролята на WDR36 мутациите, които първоначално са били докладвани при 17% от случаите с ПОЪГ, днес е спорна.

Само при малка част от случаите с ПОЪГ (по-малка от 10%) се описват мутации на установените вече гени (13).

За фамилна глаукома според представената класификация говорим, когато са налице двама или повече от 2-ма родственици от първа степен и/или втора степен. Останалите критерии за наследствена ПОЪГ не са покрити.

При фамилната ПОЪГ има положителна фамилна анамнеза за болен от глаукома член или членове от семейството, но приложени правилата на Мендел за унаследяване не са така неоспорими (14). Счита се, че на базата на двама заболели сибса, без заболял родител, е съмнително да се правят заключения. Фигура 2 представя родословие с фамилна глаукома съобразно представената класификация.



Фигура 2. Родословие с фамилна глаукома

Параметричните анализи и анализът на двойки близнаци при фамилна глаукома нерядко се противопоставят на клиничните фамилни изследвания. Предполага се, че може да има по-малък брой заболели в семейства с фамилна глаукома поради потенциално ниска (намалена) пенетрантност на гена. Но по-малкият брой заболели може да се дължи и на по-малкия размер на фамилията, както и на неосъзнаване за заболели във фамилията родственици. Не трябва да се пренебрегва и фактът, че възрастта на членовете във фамилията е често под типичната за начало на заболяването ПОЪГ. При фамилна глаукома може да се предполага генетична основа, различна от тази при наследствената – нова друга мутация или въвличане на нови гени, които просто увеличават риска за заболяването.

Напоследък се посочват т.нар. susceptibility genes (възприемчиви, податливи, модифициращи) гени при ПОЪГ, които са свързани с мутации, които увеличават риска от заболяване. Ефектите на тези гени за поява на заболяването по принцип са слаби. Те обаче дават генетичната предиспозиция, като увеличават риска от заболяване и действат комбинирано с други фактори. Търсенето днес на такива гени е много активна област. Вече са идентифицирани нови локуси за ПОЪГ с късно начало (ABCA1, AFAP1, GMDS, PMM2, TGFBR3, FNDC3B, ARHGEF12, GAS7, FOXC1, ATXN2, TXNRD2).

Когато говорим за наследствена и фамилна глаукома на базата на фамилна агрегация, трябва да подчертаем, че степента на натрупване в дадено родословие става по-ясна с времето. Необходим е дълъг период от време за събиране и разширяване на фамилните данни. Откритите локуси при ПОЪГ представляват резултат от непрекъснати лонгитудинални проучвания, при които се записват повече семейства (родословия). При продължителни проучвания може да се установи, че една първоначално фамилна ПОЪГ е фактически наследствена, така че диагнозата фамилна ПОЪГ търпи промяна и може да е транзиторна (преходна).

При спорадична първична откритоъгълна глаукома няма засегнат от глаукома родственик освен пробанда в родословието. Фактът, че глаукомно болният е единствен в семейството, може да се свърже обаче със следните моменти: по-малка големина на фамилията, неосведоменост на глаукомно болния за родственици, засегнати от глаукома, значимо по-млада възраст на членовете на фамилията, както и въздействие на външни фактори. Възможно е спорадичната глаукома да се дължи на слаба пенетрантност на гените, които са претърпелите мутации. Трябва да се има предвид че с времето една спорадична глаукома може да се превърне в фамилна.

Резултати

В собствено клинично-базирано проучване върху 1000 последователни пациенти с ПОЪГ, установихме 115 пациенти с положителна ФА за глаукома. При 45 от тях се наблюдават повече от 1 родственик засегнат от глаукома в родословието – 26 болни (22.6%) посочват 2 засегнати родственици, а 19 (16.5%) – 3 засегнати родственици. Съответно на представената класификация и следвайки генеалогичните принципи, 44 пациенти с положителна ФА покриват критериите за наследствена глаукома (един от тях е изключен от групата на наследствената глаукома, защото няма засегнати родственици в 2 последователни поколения) и 71 пациенти с положителна ФА имат фамилна глаукома.

Заклучение

Фамилният фактор при ПОЪГ не трябва да се подценява. Настоящата работа утвърждава значението на фамилната анамнеза в клиничната практика. Положителната ФА може да послужи като мотив за фамилно об-

ременените лица да се прегледат при офталмолог. Първостепенните и второстепенните родственици на глаукомно болни са прицелна група за ранно откриване и лечение на ПОЪГ. Ако те се определят посредством клинично очно изследване, то процентът на фамилната или наследствената ПОЪГ би бил много по-висок (до 56% според някои автори). Класификацията на ПОЪГ е с подчертана полезност и за водещи генетични изследвания. При наличие на голяма фамилна агрегация е показано извършването на генетични тестове за ПОЪГ.

Литература

1. Gong G, Kosoko-Lasaki O, Haynatzki G, et al. Genetic dissection of myocilin glaucoma. *Hum Mol Genet*, 2004; 13:R91-R102.
2. Wilson M, Herzmark E, Walker A, et al. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1987; 105:1066-71.
3. Tielsch J, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. *The Baltimore Eye Study. JAMA*, 1991; 266:369-367.
4. Gong G, Kosoko-Lasaki S, Haynatzki G, et al. Inherited, familial and sporadic primary open-angle glaucoma. *J National Medical Association*, 2007; 99: 559-63.
5. Sheffield V, Stone E, Alward W, et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat genet*, 1993; 4:47-50.
6. Stoilova D, Child A, Trifan O, et al. Localization of a locus GLC18 for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics*, 1996; 36:142-50.
7. Wirtz M, Samples J, Kramer P, et al. Mapping a gene for adult-onset primary open angle glaucoma to chromosome 3q. *Am J Hum Genet*, 1997; 60:296-304.
8. Trifan O, Traboulsi E, Stoilova D, et al. A third locus GLC1D for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region. *Am J Ophthalmol*, 1998; 126:17-28.
9. Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, et al. Localization of the fourth locus GLC1E for Duggal P, Klein AP, Lee KE et al. A genetic contribution to intraocular pressure: the beaver dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:555-560.
10. Wirtz M, Samples J, Rust K, et al. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 237-41.
11. Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, et al. Identification of WDR36 as a Novel Gene for Adult-Onset Primary Open Angle Glaucoma (POAG) at the GLC1G locus on 5q22. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46E Abstract 1095.
12. Liu Y, Allingham R. Molecular genetics in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011; 93(4):331-339.
13. Bettin P, Di Matteo E. Glaucoma: present challenges and future trends. *Ophthalmic Res* 2013; 50:197-208.
14. Duggal P, Klein AP, Lee KE et al. A genetic contribution to intraocular pressure: the beaver dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:555-560. 1998; 62:641-652.

Указания към авторите за изготвяне на научни публикации

Материалите да се изпращат в електронен вариант към главния редактор на списанието. Те не трябва да надхвърлят:

- за оригинални статии – текст и книгопис до 15 стандартни страници;
- за клинични случаи - текст и книгопис до 10 страници;

В книгописа цитираните източници не трябва да надхвърлят 40 за оригиналните статии.

Моля, изпращайте материалите на адрес: bsamsonova@abv.bg

Номерирайте всяка страница, Езикът на публикациите е български. Резюметата на български и английски се изготвят от автора.

Материалите трябва да бъдат подредени както следва:

I. Заглавие, автор, институция на български и на английски език. Фамилията на авторите се предшества от инициалите на малките им имена. Наименованието на болницата или медицинския център, където работят авторите

II. Резюме на български до 200 думи с ключови думи (до 5). Резюме на английски до 200 думи с ключови думи (до 5), което представлява превод от резюмето на български.

Резюметата представляват кратка форма на статията, съдържат същите елементи, но съдържанието от всеки етап на статията е представено с по няколко изречения, които обобщават най-основното от целта, използваните материал и методи, получените резултати и направените заключения и изводи.

Резюмето съдържа следните задължителни елементи: цел, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение (изводи), ключови думи.

III. Статията съдържа следните задължителни елементи:

1. Въведение, цел, материал и методи, резултати и обсъждане, които могат да бъдат представени заедно или поотделно, заключение (изводи).
2. Таблици с кратко обяснение за тях. Таблиците се номерират с римски цифри по реда на появяването им в текста, със заглавие над таблицата и всички необходими обяснения под таблицата. Уточняват се всички необичайни съкращения.
3. Фигури, номерирани и озаглавени. Фигурите (графики, рисунки, фотографии) се номерират с арабски цифри. Ориентацията на фигурите, както и съкратеното заглавие са над фигурата. За хистологичните

илюстрации се уточнява увеличението и използваното оцветяване.

4. Книгопис, който задължително се оформя по стандарти.

ВНИМАНИЕ! Всеки цитиран автор в текста трябва да фигурира в библиографията. Авторите в книгописа се подреждат по следния начин: първо се изписват цитираните литературни източници на български език, след което чуждите източници. Авторите са подредени по азбучен ред. Винаги се изписва първо фамилията на автора, след нея съкратено малкото му име. Следват имената на съавторите. Публикацията се означава в текста с номера си, изписан в скоби и представен по международните норми, а именно:

- имената на авторите и инициалите на малките им имена - изписват се всички автори, ако са четирима или по-малко на брой. Ако авторите са пет и повече, се изписват имената на първите трима и се прибавя и др. (или et al.)
- заглавието на статията на оригинален език
- заглавието на списанието
- година на публикуване
- том
- първата и последна страници

Пример: Иванов К., Маринов С., Димова Л. Лечение на вторична глаукома. Офталмология, 1987, 4, 56–61.

IV. За книга

а) за цяла книга

- имената на авторите и инициалите на малките имена
- заглавието на оригиналния език
- евентуално том
- град на издателя
- издателска къща
- година на издаване страници

Пример: Дъбов Ст., Ретинобластом. София, Мед. и физк., 1979, 215 стр.

б) за отделна глава от книга

- имената на авторите и инициалите на малките им имена
- заглавие на главата
- редактор/и/, последвано от ред. или eds и – цялото заглавие на книгата
- град, издател, година,
- страници на главата

Пример: Денев Вл. Рефракция на окото. В Константинов Н, ред. Клинична рефракция, София, Мед. и физк., 1984, 28-49.

СИЛА, ДЕЛИКАТНА КЪМ ПАЦИЕНТИТЕ¹

- **МОЩНО
ПОНИЖАВАНЕ
НА ВЪТРЕОЧНОТО
НАЛЯГАНЕ^{1,2}**

спрямо латанопрост,
биматопрост и травопрост

- **ДЕЛИКАТНОСТ, КОЯТО
СЕ ПРЕДПОЧИТА ОТ
ПАЦИЕНТИТЕ²**

без консерванти и без MGHS40

taflotan[®]
tafluprost 15 µg/ml, капки за очи, разтвор

Намаляване на повишеното вътреочно налягане при откритоъгълна глаукома и очна хипертензия. Като монотерапия при пациенти, които биха имали полза от капки за очи без консерванти; недостатъчно повлияващи се от първоначалното лечение; проявяващи непоносимост към първоначалното лечение или намиращи се в състояние, при което първоначалното лечение е противопоказано. Като допълнение при лечение с бета блокери. Дозира се по 1 капка вечер. Лекарствен продукт по лекарско предписание. Моля прочетете КХП на продукта, преди да предпишете Taflotan.

1. Hommer A and Kimmich F. Clin Ophthalmol 2011; 5: 623-31. Non-interventional, prospective, multi-centre observational open label 12-week study, n = 118. Patients had latanoprost, travoprost or bimatoprost prior to the study. **2.** Uusitalo H et al. Clin Ophthalmol 2016; 10: 445-54. Метаанализ, основан на две независими, отворени, многоцентрови клинични проучвания от фаза IIIb, n = 339. Пациентите преди това са използвали латанопрост с консервант.



ТАФЛ-ВГ-230003

Santen

София 1784
Европейски търговски център
бул. „Цариградско шосе“ 115М
сграда Д, ет. 1
www.santen.bg